Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. P. Pulewka

Untersuchungen über die Wirkung der Sympathicomimetica Ephedrin, Corbasil, Effortil, Alupent, DL-Isopropylnoradrenalin, Novadral, Apophedrin, ß- Phenyläthylamin, Suprifen und Sympatol auf die Iris der weißen Maus nach intravenöser Applikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
PANAYOTIS DAVARIS
aus Paeania b. Athen

1963

7520

Aus dem Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. P. Pulewka

Untersuchungen über die Wirkung der Sympathicomimetica Ephedrin, Corbasil, Effortil, Alupent, DL-Isopropylnoradrenalin, Novadral, Apophedrin, ß- Phenyläthylamin, Suprifen und Sympatol auf die Iris der weißen Maus nach intravenöser Applikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
PANAYOTIS DAVARIS
aus Paeania b. Athen

1963

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Dekan: Professor Dr. Dr. E. Fröhlich

Berichterstatter: Professor Dr. med. P. Pulewka

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0019

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methoden	2
III.	Ergebnisse	8
	1. Ephedrin	8
	2. Corbasil	12
	3. Effortil	15
	4. Alupent	19
	5. DL-Isopropylnoradrenalin	21
	6. Novadral	25
	7. Apophedrin	28
	8. β-Phenyläthylamin	32
	9. Suprifen	35
	10. Sympatol	39
IIIa.	Beeinflussung der Lungengewichte	43
IV.	Erörterung der Versuchsergebnisse	46
V.	Zusammenfassung	51
VI.	Literaturverzeichnis	52

I. EINLEITUNG

Nachdem an unserem Institut von SCHNEDERMANN (14), HÄRLE (5) und HEINE (7) die Wirkung verschiedener Sympathicomimetica auf die Mäuseiris nach konjunktivaler und subcutaner Applikation quantitativ untersucht worden ist, war es von Interesse, die Wirkung der gleichen und weiterer sympathicomimetischer Amine nach intravenöser Anwendung zu studieren. Um die Befunde der obengenannten Autoren zu ergänzen, wurde die vorliegende Arbeit nach folgenden Gesichtspunkten ausgeführt:

1. Die Einwirkung von EPHEDRIN, CORBASIL, EFFORTIL, ALUPENT, DL-ISOPROPYLNORADRENALIN, NOVADRAL, APOPHEDRIN, ß-PHENYLÄTHYLAMIN, SUPRIFEN und SYMPATOL auf das Irissystem der weißen Maus wurde nach intravenöser Anwendung studiert.

2. Die Ergebnisse wurden nach biometrischer Auswertung als Dosiswirkungskurven und Zeitwirkungskurven wiedergegeben.

3. Die Befunde wurden mit den Ergebnissen von HÄRLE (5) und HEINE (7) in Beziehung gesetzt.

4. Es wurden die Dosen der oben genannten Sympathicomimetica, welche den gleichen mydriatischen Effekt an der Mäuseiris bewirkten, ermittelt.

5. Die Wirkungen auf die Mäuseiris der untersuchten Stoffe wurden untereinander und mit dem Effekt von Adrenalin verglichen.

II. METHODEN

Zur Untersuchung der in der Tabelle 1 aufgeführten Stoffe auf die Mäuseiris diente die von Pulewka (10, 11) mit der Modifikation nach Pulewka, Freundt und Kaufmann (12) angegebene Methode.

Es wurden männliche weiße Mäuse mit einem Gewicht von 25 - 32 g vom Stamm 2NMRI der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere in Tübingen verwendet. Die Tiere wurden unter konstanten Bedingungen bei Latz-Futter und Wasser ad libitum im Tierstall des Instituts gehalten. Der Versuchsraum war 10 qm groß und von einer mattierten Neonröhre mit diffusem Licht beleuchtet. Die Temperatur lag zwischen 18 und 21 Grad C. Eine Stunde vor Versuchsbeginn wurden die Tiere zur Adaptation in den Versuchsraum gebracht und i in Einzelgläser gesetzt. In der Regel wurde ein Tier nur einmal in den Versuch genommen. Die verwendeten Stoffe wurden in physiologischer Kochsalzlösung - Dosis/20 g Maus/0,2 ml - gelöst. Diese Injektionsflüssigkeiten wurden höchstens 3 Stunden benutzt. Die intravenöse Injektion erfolgte in eine der Schwanzvenen, die Injektionszeit betrug etwa 1 1/2 Sekunden. Zur Messung der Pupillenweiten diente ein ZEISS-Operationsmikroskop mit einem Okularmikrometer; die Ablesungen erfolgten bei einer Vergrößerung von 1 : 16. Die eingebaute Mikroskopleuchte hatte eine Birnenleistung von 30 Watt. Die mit dem elektrischen Belichtungsmesser "Sixtomat" gemessene Lichtintensität in der Ebene der Mäusepupille betrug 13,5 Einheiten. Vor der Applikation des untersuchten Pharmakons wurden innerhalb von 15 Minuten zweimal der Pupillendurchmesser gemessen und der kleinste Wert als Ausgangswert (A.W.) bezeichnet.

Die Wirkung einer Substanz wurde in den folgenden Tabellen und Abbildungen, so wie es Schnedermann (14), Härle (5) und Heine (7) getan haben, durc folgende Größen charakterisiert:

1. Höchstwert (H.W.), darunter versteht man den größten Pupillendurchmesser nach der Applikation einer bestimmten Dosis.
2. Durch die Errechnung des Wirkungsquotienten (Q), der sich aus der Division des H.W. durch den A.W. ergibt, wird angegeben, wievielmal größer als der A.W. der Pupillendurchmesser zum Zeitpunkt des H.W. ist.

3. Durch den Effektivwert (E.W.). Er wird aus der Differenz von H.W. minus A.W. berechnet und gibt die tatsächliche Pupillenerweiterung zum Zeitpunkt des H.W.

In den Tabellen werden noch der H.W.-Eintritt und die Wirkungsdauer (W.D.) als Durchschnittswert einer Tiergruppe von jeweils 10 Mäusen angegeben.

Zur Berechnung der Dosiswirkungskurve wurden jeweils die Durchschnittswerte des H.W. von 10 Mäusen ohne Rücksicht auf den Zeitpunkt des H.W.-Eintritts genommen. Für den Bereich der linearen Abhängigkeit dieser Höchstwerte vom Logarithmus der Dosis, wurden die Regressionsgrade berechnet. Ein Maß für die Steilheit der Dosiswirkungskurven ist der auf diesem Wege ermittelte Regressionskoeffizient b (Weber (16)).

Der Wirkungsablauf für jede Dosis wird durch die Zeitwirkungskurven dargestellt. Dazu wurden die mittleren Wirkungswerte bei den verschiedenen Ablesungszeiten berechnet, ohne Rücksicht auf den zeitlichen Eintritt der jeweiligen Höchstwerte. Deshalb liegen die H.W. in den Tabellen und den Dosiswirkungskurven häufig höher als die Maxima der Zeitwirkungskurven.

Es wurden in Tabelle 16 die Dosen der verwendeten Substanzen in mg und µ Mol pro 20 g Maus angegeben, die einen Effektivwert (E.W.) von 0,4 mm bewirkten. Der E.W. von 0,4 mm wurde gewählt, da alle Stoffe, außer ALUPENT und DL - ISOPROPYLNORADRENALIN, diesen Wert erreichten, ohne gleichzeitig Nebenwirkungen zu zeigen. Eine Adrenalingabe von 0,44 Gamma/20 g Maus - 0,002 µ Mol bewirkt einen E.W. von 0,4 mm (FREUNDT (4)); diese Dosis wurde als Wirkungsfaktor Fw = 1 definiert. Von allen untersuchten Stoffen wurden die Wirkungsfaktoren bestimmt und so ihre Pupilleneffekte untereinander verglichen; m.a.W.: die Fw sagen aus, wievielmal schwächer als Adrenalin die untersuchten Sympathicomimetica auf die Mäuseiris wirken.

In der vorliegenden Arbeit angegebene Werte für jede Dosis eines Pharmakons errechneten sich als Durchschnittswerte von Einzelbeobachtungen an 10 Tieren.

In den Abbildungen der Zeitwirkungskurven wurde für jedes im Versuch eingegangene Tier ein zeitgerechtes + eingezeichnet. Nach dem Ausfall der im Versuch ad exitum gekommenen Tiere wurden die Wirkungswerte aus dem Mittelwert der überlebenden Tiere berechnet. Die verstorbenen Tiere wurden gleich nach dem Tod, die überlebenden nach dem Wirkungsablauf dekapitiert,

seziert und die Lungengewichte bestimmt.

Da Freundt (4) nachgewiesen hatte, daß die intravenöse Applikation von physiologischer Kochsalzlösung keine Wirkung auf die Mäuseiris hat, wurde auf weitere Kontrollversuche verzichtet.

Den Firmen FARBWERKE HOECHST AG., C.H. BOEHRINGER INGELHEIM, CILAG-CHEMIE SCHAFFHAUSEN, E. MERCK AG. DARMSTADT, RIEDEL de HAEN BERLIN, DIWAG AG. BERLIN danken wir für die Überlassung der Reinsubstanzen.

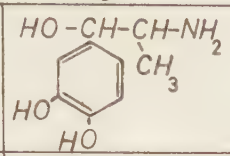
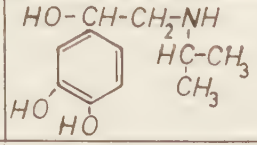
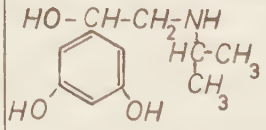
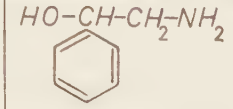
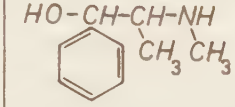
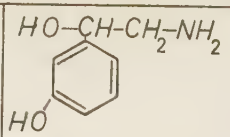
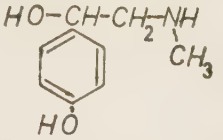
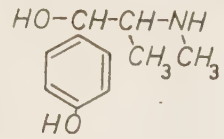
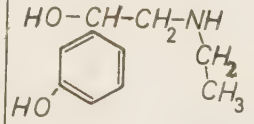
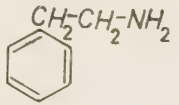
SUBSTANZ	CHEM.BEZEICHNUNG	STRUKTURFORMEL	SALZFORM	FIRMA
a) Brenzkatechin-Derivate: 2 OH-Gruppen im Ring				
CORBASIL	1-(3',4'-Dioxyphenyl)-2-aminopropanol		Hydrochlorid	HOECHST A.G Frankfurt
dl-Isopropyl-noradrenalin	1(3',4'Dioxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol		Hydrochlorid	CILAG-CHEMIE Schaffhausen
ALUPENT	1-(3',5'-Dioxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol		Sulfat	C.H.BOEHRINGER Ingelheim
b) Intermediär-Stoffe: 1 OH-Gruppe am β-C-Atom				
APOPHEDRIN	1-Phenyl-2-amino-äthanol		Sulfat	RIEDEL-DE HAËN Hannover
EPHEDRIN	1-Phenyl-2-methyl-amino-propanol		Hydrochlorid	E. MERCK A.G Darmstadt

Tabelle I

NOVADRAL	1(3'-Oxyphenyl)-2-amino-äthanol		Hydrochlorid	DIWAG A.G. Berlin
SYMPATOL	1-(4'-Oxyphenyl)-2-methylamino-äthanol		Tartrat	C.H.BOEHRINGER Ingelheim
SUPRIFEN	1-(4-Oxyphenyl)-2-methylamino-propanol		Hydrochlorid	HOECHST A.G. Frankfurt
EFFORTIL	1-(3'-Oxyphenyl)-2-aethylamino-äthanol		Hydrochlorid	C.H.BOEHRINGER Ingelheim

c)Neuro-Sympathomimetika: am β-C-Atom 2H-Atome

ß-Phenyl-äthyl-amin	1-Phenyl-2amino-äthan		Hydrochlorid	

T a b e l l e I (Fortsetzung)

Untersuchte Substanzen eingeteilt nach Fleckenstein (2,3)

SUBSTANZ	[illegible]	[illegible]
CORBASIL	Citopan, Cobefrin, Corbadrin[+], Nordefrin, Livotil, Tonamine	Vasopression(E, H, M,) Mydriasis(E,H,M,) Broncholyse(E,H,M)
DL-ISOPROPYL-NORADRENALIN	Aleudrin, Aludrin, Ildrin, Isadrin, Isoprenalin[+], Isorenin, Livisol, Novodrin Propylon, Respifral, Sanasma	starke Broncholyse(E,H,M), Herzstimulation(M), Gefäßerweiterung(E,M)
ALUPENT	-	starke Broncholyse (M)
APOPHEDRIN	Norephedrin	Vasopression(H,M), Mydriasis(H,M,) Broncholyse(H,M), antiallergisch(H)
EPHEDRIN	Eciphin, Fedrin, Kratedyn	Vasopression(E,H,M), Großhirnerregung (E,H,M) Mydriasis (E,H,M), Broncholyse (E,H,M), antiallergisch (E,H)
NOVADRAL	Metacardiol, Noredrol, Normetolo	Vasopression (H,)
SYMPATOL	Oxedrin, Pentedrin, Sympadrin, Synadren, Synephrine[+], Vasoton	Vasopression (E, M,)
SUPRIFEN	Oxyephedrin	Vasopression(H,) Mydriasis(H,) Broncholyse (H)
EFFORTIL	Effontil, Äthyladrianol	Vasopression (E,)
ß-PHENYL-ÄTHYLAMIN	nicht im Handel	Mydriasis (H,)

Tabelle 2

Synonyma(Negwer, M., Organisch-chemische Arzneimittel u. ihre Synonyma 1961) und Wirkungen(E= Eichholtz, F., Lehrbuch d. Pharmakologie 1957; H=Hauschild, F., Pharmakologie u. Grundlagen d. Toxikologie; M=Møller, K.O., Pharmakologie 1961) der untersuchten Substanzen.

[+] Von Weltgesundheitsorganisation (WHO) als nicht wortgeschützte Namen vorgeschlagen.

III. ERGEBNISSE

1. EPHEDRIN (Abb. 1 und 2, Tab. 3 und 13):

Es wurden Dosen von 0,05, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 und 1,6 mg/20 g Maus intravenös injiziert. Bei Anwendung von 0,8 mg/20 g waren die Tiere kurz nach der Injektion und länger als eine Stunde auffallend erregt und schreckhaft; diese Symptome waren bei der Anwendung von 1,6 mg/20 g stärker ausgeprägt, und vier Tiere starben unter Krämpfen innerhalb der ersten zwei Minuten. Die Pupillenerweiterung bei dieser Dosis stieg über den 7-fachen Ausgangswert. Bei der Dosis 0,4 mg/20 g, bei welcher keine sichtbaren toxischen Erscheinungen auftraten, erreichte der Pupillendurchmesser einen E.W. von 0,885 mm. Dieser Durchschnittswert lag etwas höher als der bei der Dosis 0,8 mg/20 g. Die niedrigste Dosis 0,05 mg/20 g erreichte nur eine 2-fache Pupillenerweiterung.

Die Tabelle 3 faßt alle Befunde über Ephedrin zusammen.

Dosiswirkungskurve (Abb. 1): Die Dosiswirkungskurve B, die aus den experimentellen Daten der Tabelle 3 berechnet wurde, zeigt eine signifikante Abweichung von dem linearen Verlauf ($F_{4,50} = 3.36$, $P = 0,01 - 0,025$). Eine Betrachtung der Abbildung 1 zeigt, daß die Pupillenweite nach der Gabe von 1,6 mg/20 g auffallend groß ist. Deshalb wurde nochmals die Dosiswirkungskurve (Kurve A) unter Ausschluß der Ergebnisse für die höchste Dosis 1,6 mg/20 g berechnet. In diesem Fall zeigte sich keine signifikante Abweichung vom linearen Verlauf (vgl. Tab. 13). Der Regressionskoeffizient betrug:

$$b \pm s_b = + 0,525 \pm 0,086 \text{ mm/Log (mg/20 g Maus)}.$$

Zeitwirkungskurve (Abb. 2, Tab. 3): Die höchste Wirkung trat zwischen der 2. und 5. Minute nach der Applikation der einzelnen Dosen ein. Nach der niedrigsten Gabe wurde der A.W. nach 83 Minuten, nach der höchsten Dosis nach ungefähr 6 Stunden erreicht.

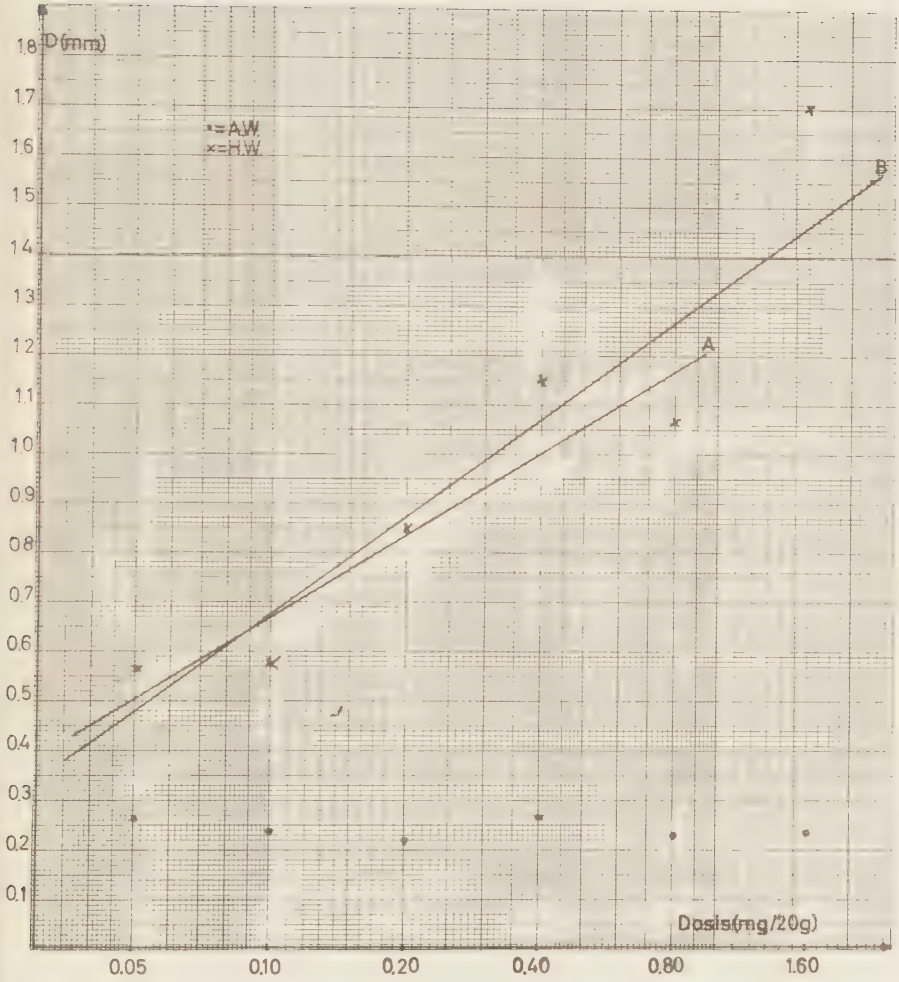
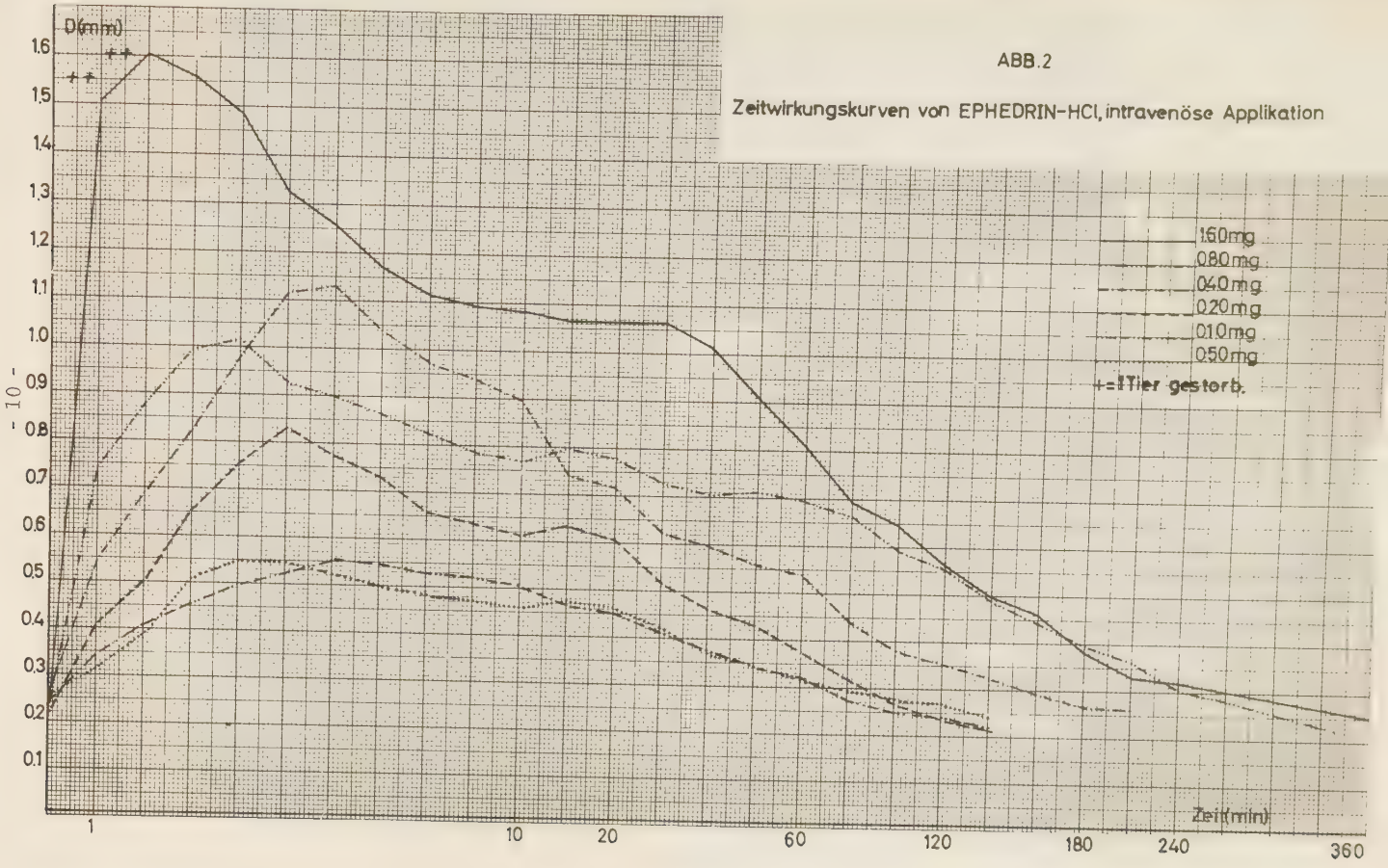


ABB. 1 · Dosiswirkungskurve von EPHEDRIN-HCl, intravenöse Applikation

ABB. 2

Zeitwirkungskurven von EPHEDRIN-HCl, intravenöse Applikation



Dosis (mg/20g)	0.05	0.10	0.20	0.40	0.80	1.60
AW (mm)	0.261	0.234	0.218	0.265	0.230	0.237
HW (mm)	0.565	0.577	0.850	1.150	1.068	1.700
EW (mm)	0.304	0.343	0.632	0.885	0.838	1.463
Q	2.164	2.465	3.899	4.339	4.643	7.173
HW-Eintritt(min/sec)	4'6"	5'30"	4'36"	5'18"	3'18"	2'9"
WD (min)	83	97	110	212	254	325
Letal. /10 Tiere	-	-	-	-	-	4

Tabelle 3: EPHEDRIN-HCl, intravenöse Applikation

Dosis (mg/20g)	0.002	0.004	0.008	0.016
AW (mm)	0.269	0.230	0.195	0.237
HW (mm)	0.354	0.510	0.782	1.092
EW (mm)	0.085	0.280	0.587	0.855
Q	1.315	2.217	4.010	4.607
HW-Eintritt(min/sec)	0'30"	0'30"	0'30"	0'30"
WD (min/sec)	1' 0"	2' 0"	7'12"	19' 0"
Letal. /10 Tiere	-	-	-	3

Tabelle 4: CORBASIL-HCl, intravenöse Applikation

2. CORBASIL (Abb. 3 und 4, Tab. 4 und 13):

Für die Wirkung des Corbasils auf die Mäuseiris wurden die Dosen 0,002, 0,004 0,008 und 0,016 mg/20 g appliziert. Bei der Dosis von 0,002 mg/20 g war nur eine schwache Pupillenerweiterung, die einen H.W. von 0,354 mm erreichte, festzustellen. Die doppelte Dosis bewirkte eine Erweiterung über das 2-fache des Ausgangswertes. Nach Applikation der Dosen 0,002 und 0,004 mg/20 g blieben die Tiere unauffällig, nach höherer Dosis verhielten sich die Tiere ruhiger als normal, und der Muskeltonus war herabgesetzt. Außerdem zeigten sie beschleunigte Atmung und eine deutlich erhöhte Lakrimation. Schwänze und Extremitäten wurden kalt. Bei der höchsten Dosis von 0,016 mg/20 g traten die gleichen Nebenerscheinungen, aber viel stärker, auf, und es starben 3 Tiere unter Krämpfen innerhalb der ersten zwei Minuten mit blutig-serösem Schaum vor der Schnauze. Die Pupillen wurden bei dieser Dosis von 0,016 mg/20 g etwa 4,6 mal weiter als der A.W. und hatten einen H.W. von 1,092 mm.

Die Tabelle 4 faßt alle Befunde über Corbasil zusammen.

Dosiswirkungskurve (Abb. 3): Zur Berechnung der Dosiswirkungskurve wurden die H.W. von allen Tiergruppen berücksichtigt. Die Steilheit der Kurve betrug

$$b \pm s_b = + 0,811 \pm 0,090 \text{ mm/Log (mg/20 g)}.$$

Die Prüfung auf Linearität zeigte, daß keine signifikante Abweichung von dem linearen Verlauf bestand (vgl. Tab. 13).

Zeitwirkungskurve (Abb. 4): Die Zeitwirkungskurven zeigten, daß bei allen Dosen der Höchstwert nach 30 Sekunden eintrat. Bei den Dosen 0,002 und 0,004 mg/20 g wurden die Ausgangswerte durchschnittlich nach 1 bzw. 2 Minuten erreicht. Die Verlaufskurven der Dosen 0,008 und 0,016 mg/20 g fielen nach den ersten 2 - 3 Minuten steil bis auf 2/3 des Höchstwertes ab und erreichten nach 7 bzw. 19 Minuten den Ausgangswert.

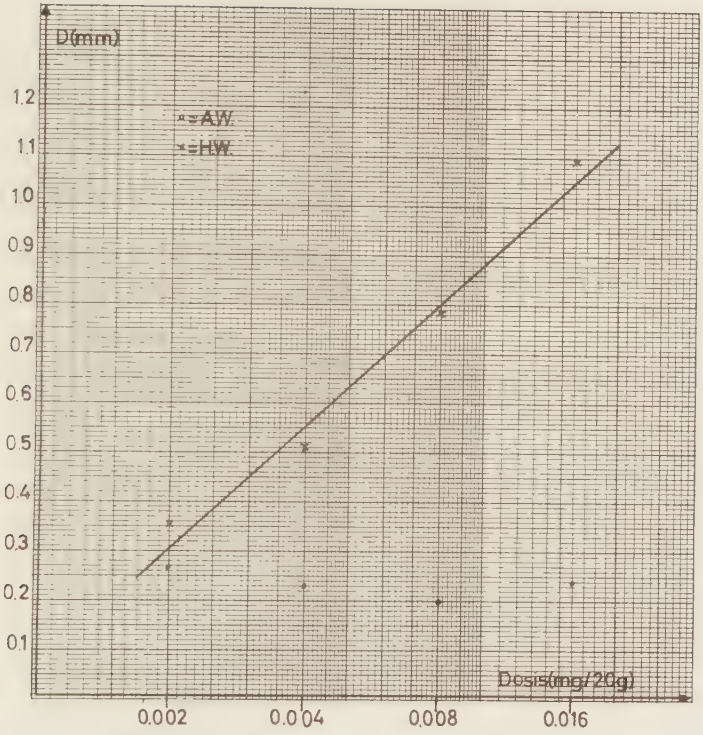


ABB. 3 Dosiswirkungskurve von CORBASIL-HCl, intraven. Applikat.

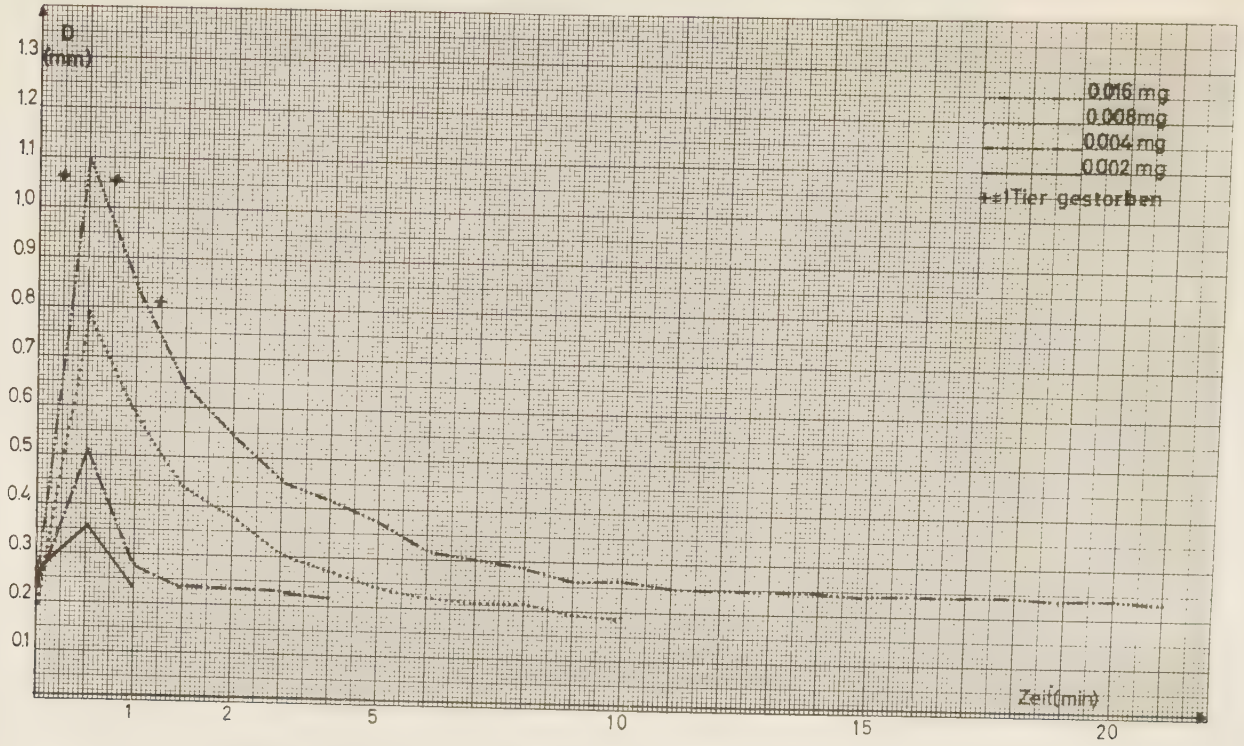


ABB. 4 Zeitwirkungskurven von CORBASIL-HCl, intravenöse Applikation

3. EFFORTIL (Abb. 5 und 6, Tab. 5 und 13):

Die applizierten Dosen Effortil waren 0,04, 0,0565, 0,08 und 0,113 mg/20 g Maus, wobei nur eine schwache mydriatische Wirkung auf die Mäuseiris zustande kam. Die H.W. lagen je nach Dosis zwischen 0,483 und 0,749 mm bei einem Quotienten von 2,175 bis 3,16. Toxische Erscheinungen, wie Muskeltonusverminderung und / oder vermehrte Speichel- und Tränensekretion, traten bei der Dosis 0,08 und 0,113 mg/20 g auf. Bei der höchsten Dosis starben 3 Tiere unter beschleunigter Atmung mit blutig-seröser Exudation aus den Nasenlöchern.

Dosiswirkungskurve (Abb. 5): Die Dosiswirkungskurve wurde aus allen Höchstwerten aller vier Tierversuchsreihen berechnet. Der Regressionskoeffizient betrug $b \pm s_b = + 0,581 \pm 0,136$ mm/Log (mg/20 g).

Eine signifikante Abweichung vom linearen Kurvenverlauf lag nicht vor (vgl. Tab. 13).

Zeitwirkungskurve (Abb. 6): Die maximale Pupillenerweiterung trat bei den einzelnen Dosen zwischen 30 Sekunden und 1 Minute ein. Die Kurven bei allen Dosen fielen sehr langsam ab. Die A.W. waren je nach Dosis nach 20 bis 103 Minuten wieder erreicht.

Die Ergebnisse sind auch in der Tabelle 5 ausführlich wiedergegeben.

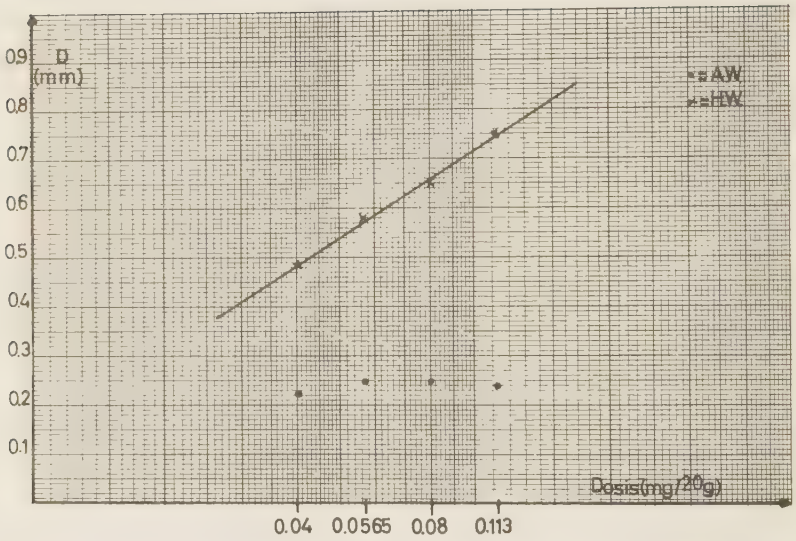


ABB. 5 Dosiswirkungskurve von EFFORTIL-HCl, intravenöse Applikation

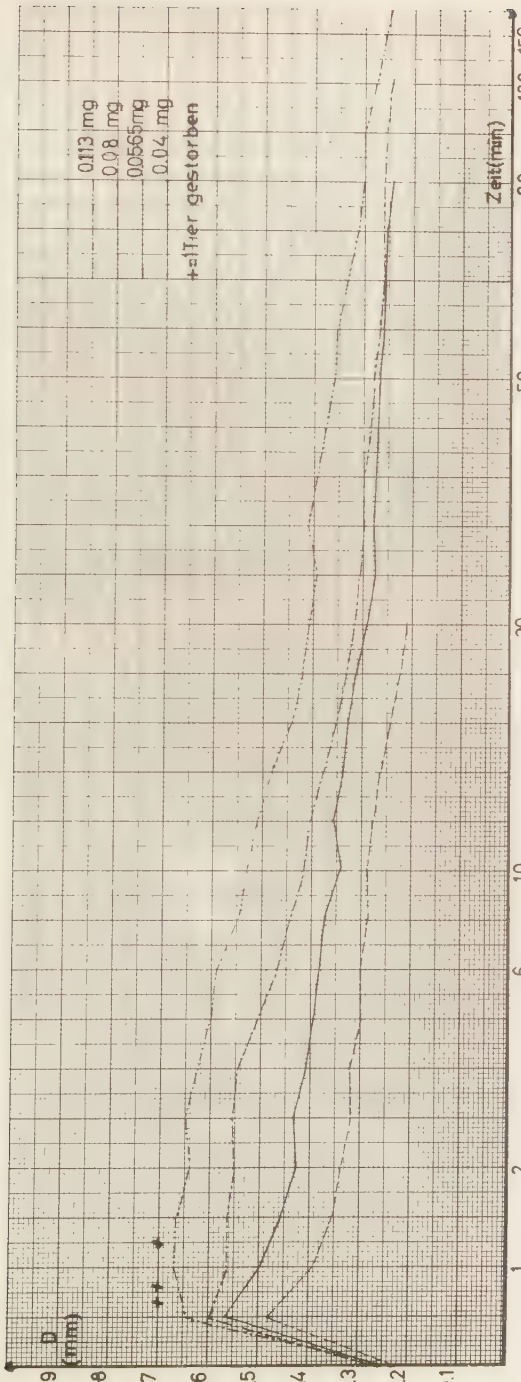


ABB. 6 Zeitwirkungskurven von EFFORTIL-HCl, intravenöse Applikation

Dosis (mg/20g)	0.04	0.0565	0.08	0.113
AW (mm)	0.222	0.249	0.249	0.237
HW (mm)	0.483	0.577	0.651	0.749
EW (mm)	0.261	0.328	0.402	0.512
Q	2.175	2.317	2.614	3.160
HW-Eintritt (min/sec)	0'33"	0'36"	0'48"	1' 4"
WD (min)	20	43	54	103
Letal. / 10 Tiere	-	-	-	3

Tabelle 5: EFFORTIL-HCl, intravenöse Applikation

Dosis (mg/20g)	0.2	0.4	0.8	1.6
AW (mm)	0.257	0.245	0.234	0.237
HW (mm)	0.281	0.281	0.308	0.682
EW (mm)	0.024	0.036	0.074	0.445
Q	1.093	1.147	1.316	2.877
HW-Eintritt (min)	1'	1'	1'	1'
WD (min)	2'	2'	2'	25'
Letal. / 10 Tiere	-	-	-	4

Tabelle 6: ALUPENT-sulfuric., intravenöse Applikation

4. ALUPENT (Abb. 7 + 8, Tab. 6)

Es wurden Dosen von 0,2, 0,4, 0,8 und 1,6 mg/20 g Maus appliziert. Die Ausgangswerte lagen zwischen 0,234 und 0,257 mm. Bei der Dosis 0,8 mg/20 g nahmen manche Tiere gleich nach der Anwendung Seitenlage ein; nach kurzer Zeit erholten sie sich wieder und zeigten beschleunigte Atmung. Die gleichen, jedoch etwas stärker ausgeprägten toxischen Erscheinungen wurden auch bei der Dosis 1,6 mg/20 g beobachtet, außerdem starben in den ersten 2 Minuten 3 Tiere. Die Befunde über Alupent sind in der Tabelle 6 zusammengefaßt.

Dosiswirkungskurve (Abb. 7): Die Dosiswirkungskurve verläuft im Bereich 0,2 bis 0,8 mg/20 g Maus parallel der Abszissenachse fast auf der Höhe der Ausgangswerte, d.h. in diesem Bereich führte eine Dosissteigerung nicht zu einer Vergrößerung des mydriatischen Effektes. Deshalb ließ sich ein Regressionskoeffizient nicht berechnen.

Zeitwirkungskurven (Abb. 8): Bei den drei ersten Dosen wurde kaum eine Pupillenerweiterung beobachtet. Die Dosis von 1,6 mg/20 g bewirkte schon nach 1 Minute eine Pupillenweite von 0,682 mm. Nach 3 Minuten war die Kurve bis auf 0,323 mm abgefallen, nach 25 Minuten war der Ausgangswert erreicht.

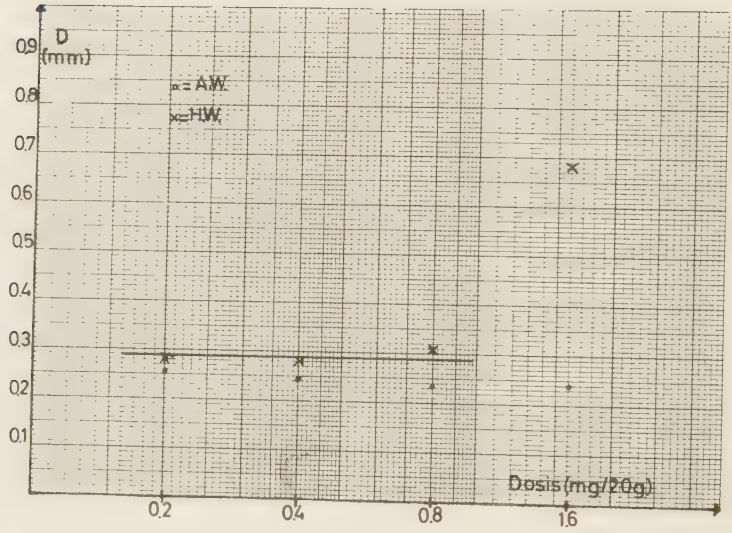


ABB.7

Dosiswirkungskurve von ALUPENT-sulfat, intravenöse Applikation

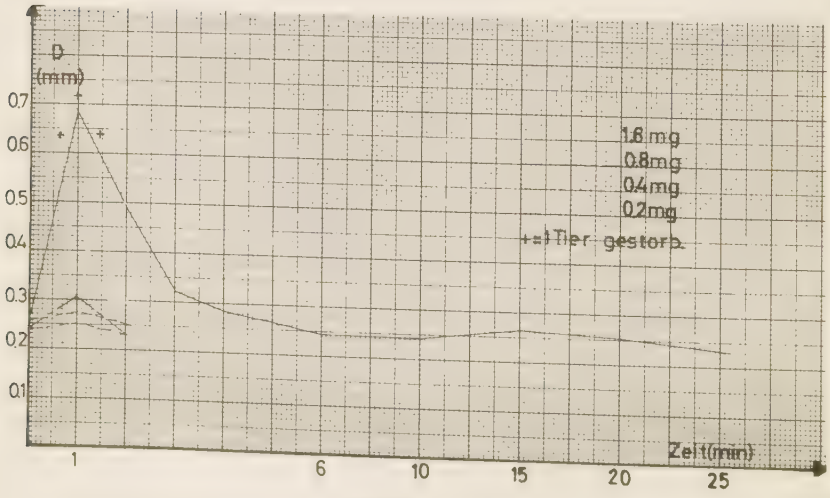


ABB.8

Zeitwirkungskurven von ALUPENT-sulfat, intravenöse Applikation

5. DL-ISOPROPYLNORADRENALIN (Abb. 9 und 10, Tab. 7):

Es wurden Dosen von 0,2, 0,4, 0,8, 1,13 und 1,6 mg/20 g Maus injiziert. Die niedrigste Dosis hatte bei 5 Versuchstieren keine mydriatische Wirkung, weshalb auf weitere Untersuchungen mit dieser Gabe verzichtet wurde. Bei den Dosen 0,4, 0,8 und 1,13 mg/20 g wurden Höchstwerte von 0,444, 0,401 bzw. 0,429 mm erreicht. Alle diese maximalen Pupillenerweiterungen lagen unterhalb des 2-fachen Ausgangswertes. Bei der Applikation von 1,6 mg/20 g hatte die Pupillenerweiterung einen H.W. von 0,869 mm. Bei der Dosis von 0,4 mg/20 g trat Speichelfluß auf; die beiden nächsten Dosen bewirkten beschleunigte Atmung und oft Krämpfe. Bei der Dosis 1,6 mg/20 g starb ein Tier sofort nach der Injektion, alle Tiere nahmen für 1 - 2 Minuten Seitenlage ein.

Die Tabelle 7 faßt alle Befunde über DL-Isopropylnoradrenalin zusammen.

Dosiswirkungskurve (Abb. 9): Die Dosiswirkungskurve verläuft in dem Bereich 0,4 bis 1,13 mg/20 g parallel zur Abszissenachse, d.h. in diesem Bereich führte eine Steigerung der Dosis nicht zu einer Verstärkung der Wirkung, weshalb sich ein Regressionskoeffizient nicht berechnen ließ.

Zeitwirkungskurven (Abb. 10): Die H.W. bei den Dosen 0,4, 0,8 und 1,13 mg/20 g traten etwa nach 6 Minuten auf. Sie zeigten einen flachen Verlauf bis zum Wiedererreichen des Ausgangswertes nach 28, 32 bzw. 36 Minuten. Bei der Dosis von 1,6 mg/20 g wurde der H.W. nach einer Minute und der A.W. nach 47 Minuten erreicht. Diese Kurve zeigte von der ersten bis zur 3. Minute einen steilen Abfall bis etwa zur Hälfte des erreichten H.W.

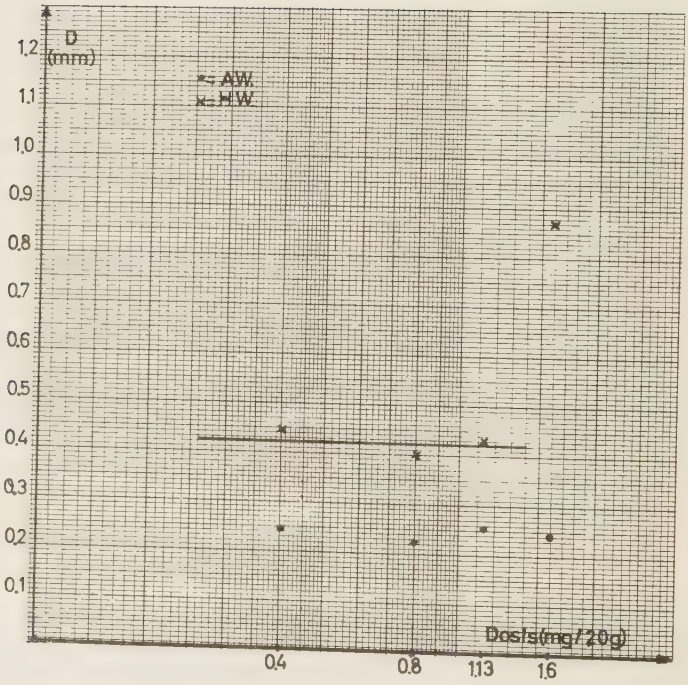


ABB.9

Dosiswirkungskurve von dl-Isopropylnoradrenalin-HCl, intravenöse Applikation

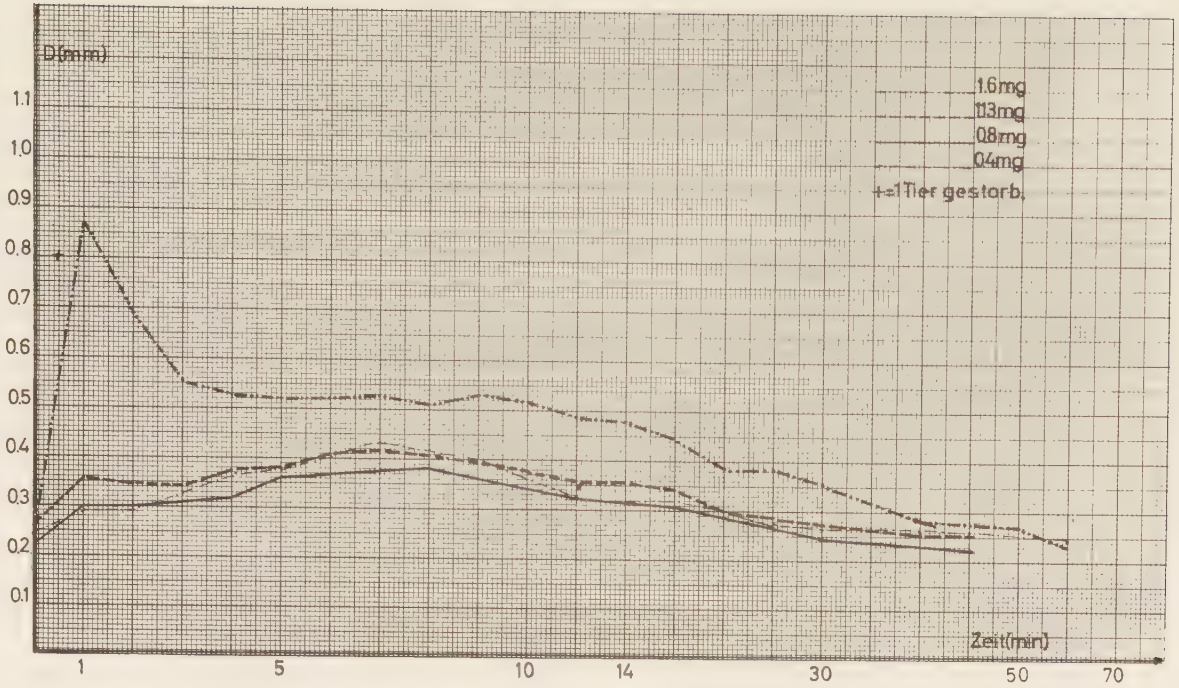


ABB. 10 Zeitwirkungskurven von dl-Isopropylnoradrenalin-HCl, intravenöse Applikation

Dosis (mg/20g)	0.4	0.8	1.13	1.6
AW (mm)	0.245	0.222	0.257	0.241
HW (mm)	0.444	0.401	0.429	0.869
EW (mm)	0.199	0.179	0.172	0.628
Q	1.812	1.806	1.669	3.605
HW-Eintritt(min/sec)	6'30"	6'36"	6'12"	1' 6"
WD (min)	28	32	36	47
Letal./10 Tiere	-	-	-	1

Tabelle 7: DL-ISOPROPYLNORADRENALIN-HCl, intravenöse Applikation

Dosis (mg/20g)	0.01	0.02	0.04	0.0565	0.08
AW (mm)	0.249	0.226	0.226	0.226	0.206
HW (mm)	0.378	0.553	0.669	0.596	0.713
EW (mm)	0.129	0.327	0.443	0.370	0.507
Q	1.519	2.446	2.960	2.637	3.461
HW-Eintritt(min/sec)	0'33"	1' 0"	1' 6"	1' 7"	1' 5"
WD (min/sec)	1'57"	14'0"	14'0"	17'0"	25'0"
Letal./10 Tiere	-	-	-	2	4

Tabelle 8: NOVADRAL-HCl, intravenöse Applikation

6. NOVADRAL (Abb. 11 und 12, Tab. 8 und 13):

Es wurden Dosen von 0,01, 0,02, 0,04, 0,0565 und 0,08 mg/20 g Maus injiziert. Die mittleren Ausgangswerte der Pupillendurchmesser lagen zwischen 0,206 und 0,249 mm. Die Dosis von 0,01 mg/20 g bewirkte einen absoluten mydriatischen Effekt (E.W.) von 0,129 mm. Die höchste Pupillenerweiterung wurde von der Dosis 0,08 mg/20 g verursacht, sie betrug 0,713 mm. Der H.W. bei der Dosis 0,04 mg/20 g war 0,669 mm; er lag etwas höher als der H.W. der nächststärkeren Gabe. Bei den ersten drei Dosen wurden keine toxischen Erscheinungen beobachtet. Bei der Dosis 0,0565 mg/20 g wurden die Tiere ruhiger als normal, manche zeigten Seitenlage, beschleunigte Atmung, zwei Tiere starben innerhalb der ersten Minuten mit blutig-serösem Schaum vor der Schnauze. Die Dosis von 0,08 mg/20 g war toxischer: 4 Tiere starben unter dem gleichen Bild, und alle nahmen Seitenlage ein. Die überlebenden Tiere erholten sich schnell, konnten wieder laufen, aber die Atmung blieb beschleunigt.

Die Tabelle 8 faßt alle Befunde über Novadral zusammen.

Dosiswirkungskurve (Abb. 11): Die Dosiswirkungskurve lief ziemlich flach; ihr Regressionskoeffizient betrug

$$b \pm s_b = + 0{,}338 \pm 0{,}078 \text{ mm/Log (mg/20 g)}.$$

Die Dosiswirkungskurve wurde aus den Ergebnissen aller 5 Versuchsreihen berechnet. Eine signifikante Abweichung von dem linearen Ablauf war nicht festzustellen. (vgl. Tab. 13).

Zeitwirkungskurven (Abb. 12): Die maximale Pupillenerweiterung wurde bei allen Dosen im Durchschnitt zwischen 30 Sekunden und einer Minute nach der Applikation beobachtet. Die Novadralmenge von 0,01 mg/20 g wirkte nur zwei Minuten lang. Bei allen anderen Dosen wurde der A.W. nach einem flachen Verlauf zwischen 14 und 25 Minuten wieder erreicht.

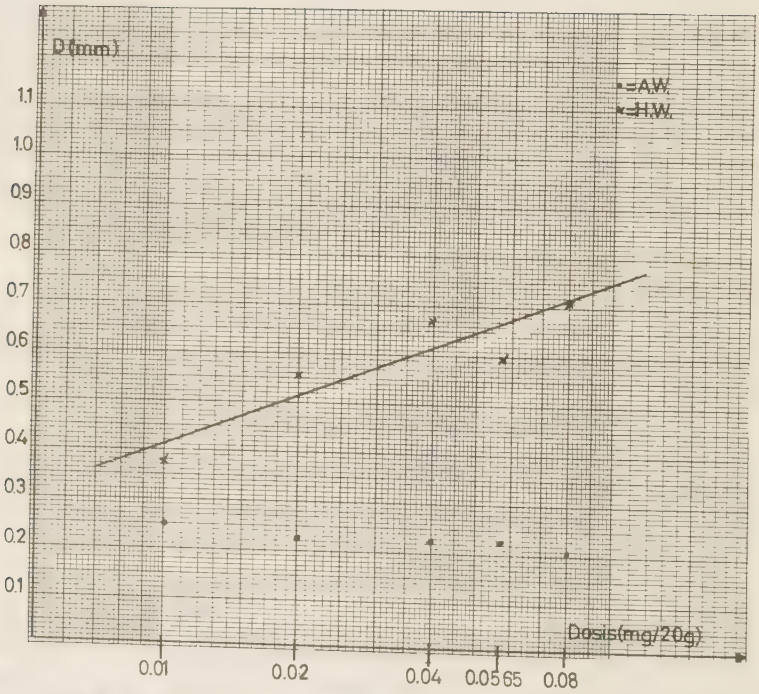


ABB. 11 Dosiswirkungskurve von NOVADRAL–HCl, intravenöse Applikation

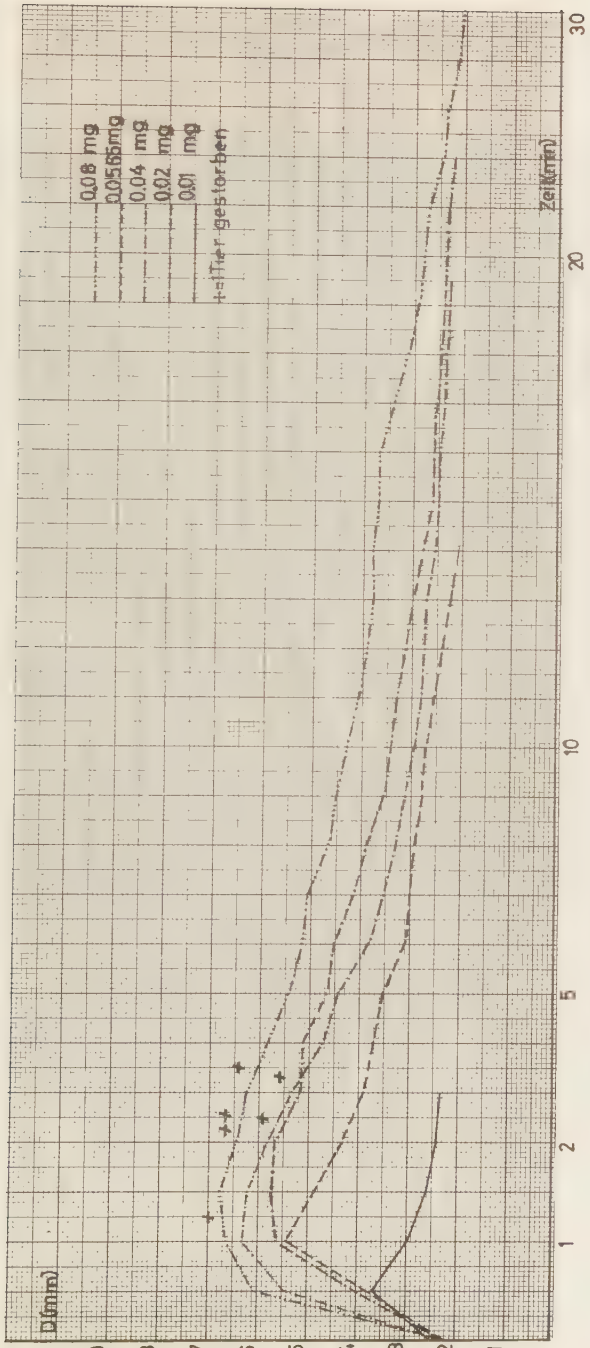


ABB. 12 Zeitwirkungskurven von NOVADRAL HCl, intravenöse Applikation

7. APOPHEDRIN (Abb. 13 und 14, Tab. 9 und 13)

Dosen von 0,125, 0,25, 0,5, 1,0 und 2,0 mg/20 g Maus wurden appliziert. Der Ausgangswert lag bei allen Tieren zwischen 0,241 und 0,265 mm. Bei der Dosis 0,125 mg/20 g erreichten die Pupillen kaum den 2-fachen A.W., bei der Dosis von 0,25 mg/20 g betrug der H.W. 0,799 mm; bei der Dosis von 0,5 mg/20 g 1,096 mm und bei der Dosis von 1,0 mg/20 g einen H.W. von 1,198 mm. Bei dieser letzten Dosis hatten die Tiere einen verstärkten Speichelfluß. Die Dosis von 2,0 mg/20 g bewirkte Höchstwerte im Durchschnitt von 1,716 mm. Die Mäuse zeigten stärkeren Speichelfluß, legten die hinteren Beine seitlich und konnten für einige Minuten nicht laufen; 3 Tiere starben unter Krämpfen innerhalb der ersten 2 Minuten.

Die Ergebnisse von Apophedrin sind in der Tabelle 9 zusammengefaßt.

Dosiswirkungskurve (Abb. 13): Der Regressionskoeffizient dieser Dosiswirkungskurve betrug

$$b \pm s_b = + 0,951 \pm 0,08 \text{ mm/Log (mg/20 g)}.$$

Für die Berechnung dieser Kurve wurden die H.W. aller 5 Versuchsreihen verwendet. Der Verlauf der Kurve zeigte keine signifikante Abweichung (vgl. Tab. 13).

Zeitwirkungskurven (Abb. 14): Die Wirkung des Apophedrins dauerte 42, 55, 67, 125 bzw. 126 Minuten, bis der A.W. wieder erreicht wurde. Der H.W.-Eintritt erfolgte innerhalb der ersten 2 bis 3 1/2 Minuten. Der Kurvenabstieg verlief flach, nur bei der Dosis von 2,0 mg/20 g wurde innerhalb der 15 Minuten ein steiler Verlauf beobachtet.

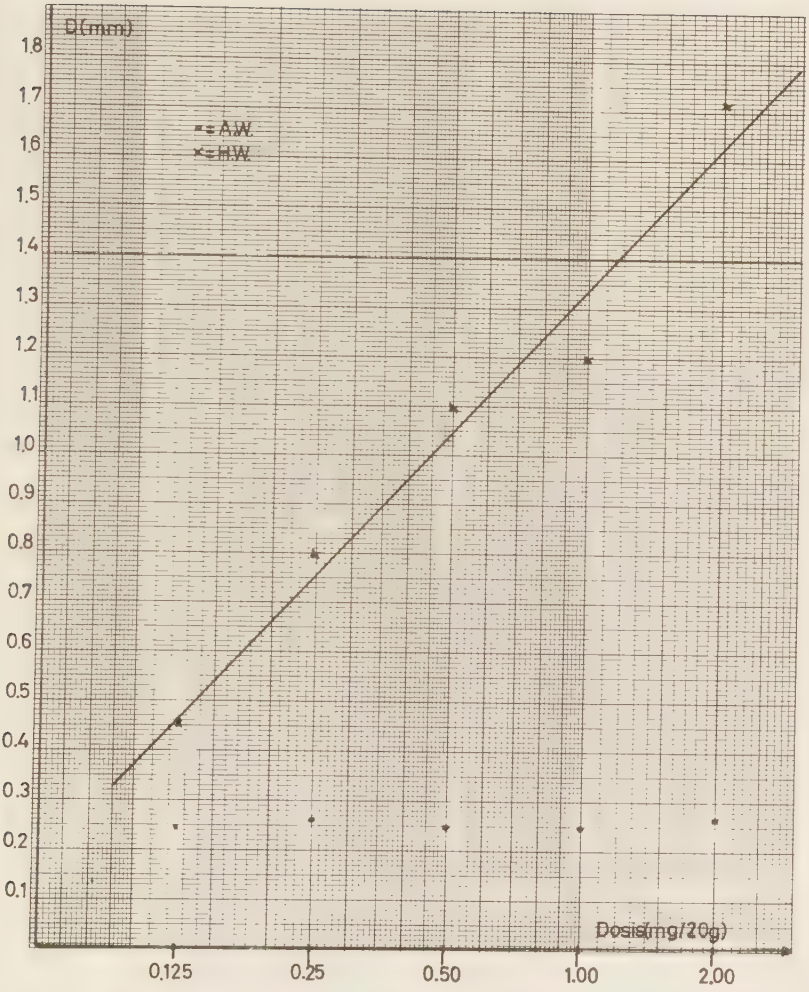
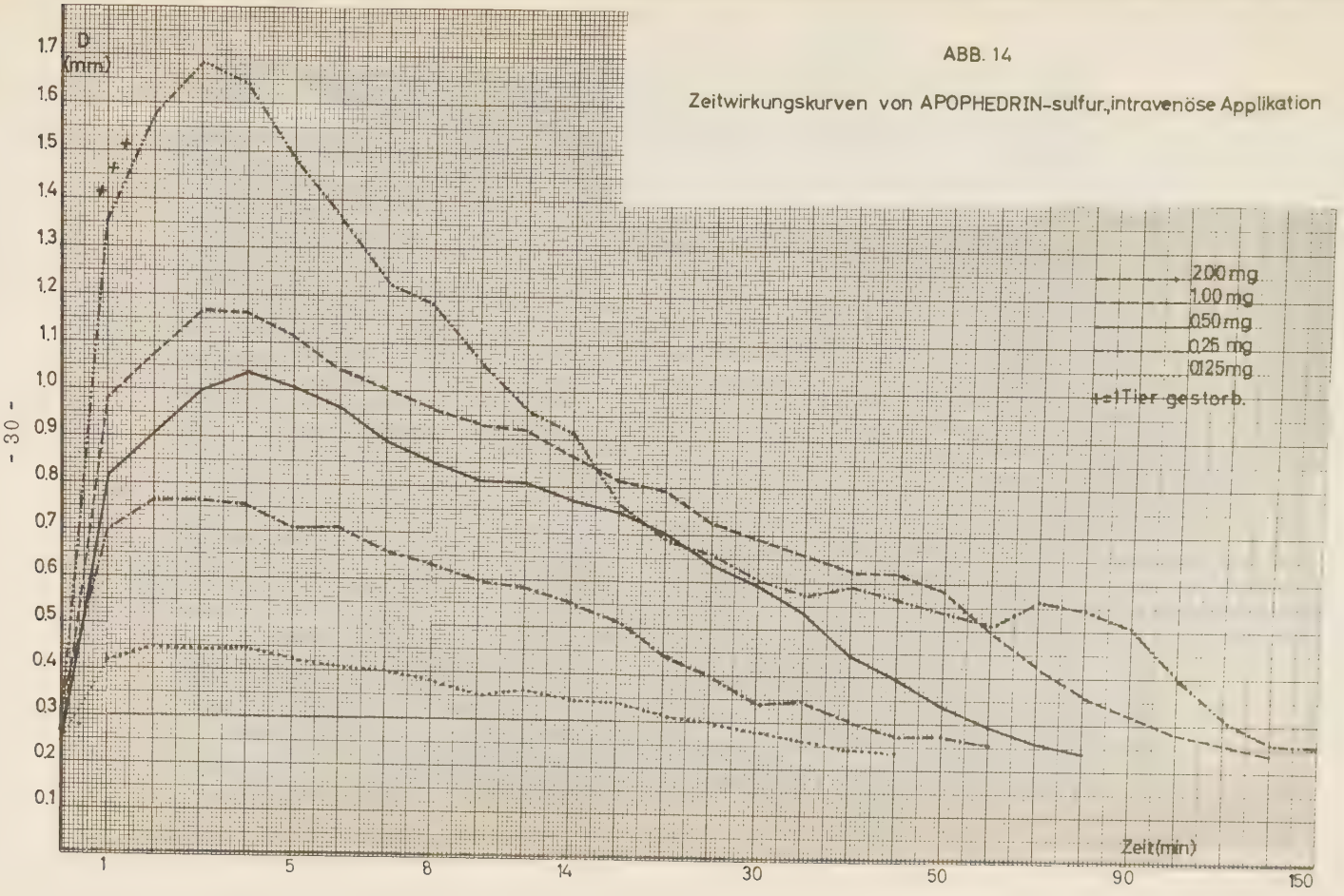


ABB.13 Dosiswirkungskurve von APOPHEDRIN-sulfuric., intravenöse Applikation

ABB. 14

Zeitwirkungskurven von APOPHEDRIN-sulfur., intravenöse Applikation



Dosis (mg/20g)	0.125	0.25	0.50	1.00	2.00
AW (mm)	0.241	0.257	0.245	0.245	0.265
HW (mm)	0.456	0.799	1.096	1.197	1.716
EW (mm)	0.215	0.532	0.851	0.952	1.451
Q	1.892	3.108	4.473	4.885	6.475
HW-Eintritt(min/sec)	1'54"	2'30"	3'36"	3'12"	3'24"
WD (min)	42	55	67	125	126
Letal./10 Tiere	-	-	-	-	3

Tabelle 9: APOPHEDRIN-sulfuric., intravenöse Applikation

Dosis (mg/20g)	0.025	0.05	0.10	0.20	0.40
AW (mm)	0.214	0.234	0.241	0.230	0.230
HW (mm)	0.386	0.638	0.686	1.238	1.263
EW (mm)	0.172	0.404	0.445	1.008	1.033
Q	1.803	2.726	2.846	5.382	5.491
HW-Eintritt(min/sec)	0'30"	0'36"	1'18"	3' 6"	4' 0"
WD (min)	4	5	8	14	19
Letal./10 Tiere	-	-	-	-	-

Tabelle 10: β-PHENYL-ÄTHYL-AMIN-HCl, intravenöse Applikation

8. β-PHENYLÄTHYLAMIN (Abb. 15 und 16, Tab. 10 und 13).

Die injizierten Dosen waren 0,025, 0,05, 0,1, 0,2, 0,4 und 0,8 mg/20 g Maus. Die Dosen von 0,025, 0,05 und 0,1 mg/20 g erreichten eine Pupillenerweiterung auf 0,386, 0,638 bzw. 0,686 mm. Bei den Dosen 0,2 und 0,4 mg/20 g erweiterten sich die Pupillen im Durchschnitt auf 1,238 bzw. 1,263 mm; bei 0,2 mg/20 g wurde leichte Erregung und z.T. verstärkter Tränen- und Speichelfluß beobachtet; bei der nächsthöheren Dosis 0,4 mg/20 g waren diese Symptome ausgeprägter, und die Mäuse sprangen in die Höhe. Diese Erregung trat gleich nach der Applikation auf und dauerte etwa 10 Minuten. Eine Pupillenbeobachtung nach der Injektion von 0,80 mg/20 g war unmöglich, da die Mäuse zu stark erregt waren und nicht mehr in der Hand still gehalten werden konnten. Es kamen keine Tiere ad exitum.

Die Tabelle 10 faßt alle Befunde bis zur Dosis 0,4 mg/20 g zusammen.

Dosiswirkungskurve (Abb. 15): Die Dosiswirkungskurve wurde aus den Höchstwerten der Dosen von 0,025, 0,05, 0,1, 0,2 und 0,4 mg/20 g berechnet. Der Regressionskoeffizient betrug

$$b \pm s_b = + 0,779 \pm 0,129 \text{ mm/Log (mg/20 g)}.$$

Die Prüfung auf Linearität zeigte keine signifikante Abweichung (vgl. Tab. 13).

Zeitwirkungskurven (Abb. 16): Die Höchstwerte traten je nach Dosis zwischen 30 Sekunden und 4 Minuten auf. Die Ausgangswerte wurden nach 4, 5, 8, 14 bzw. 19 Minuten wieder erreicht.

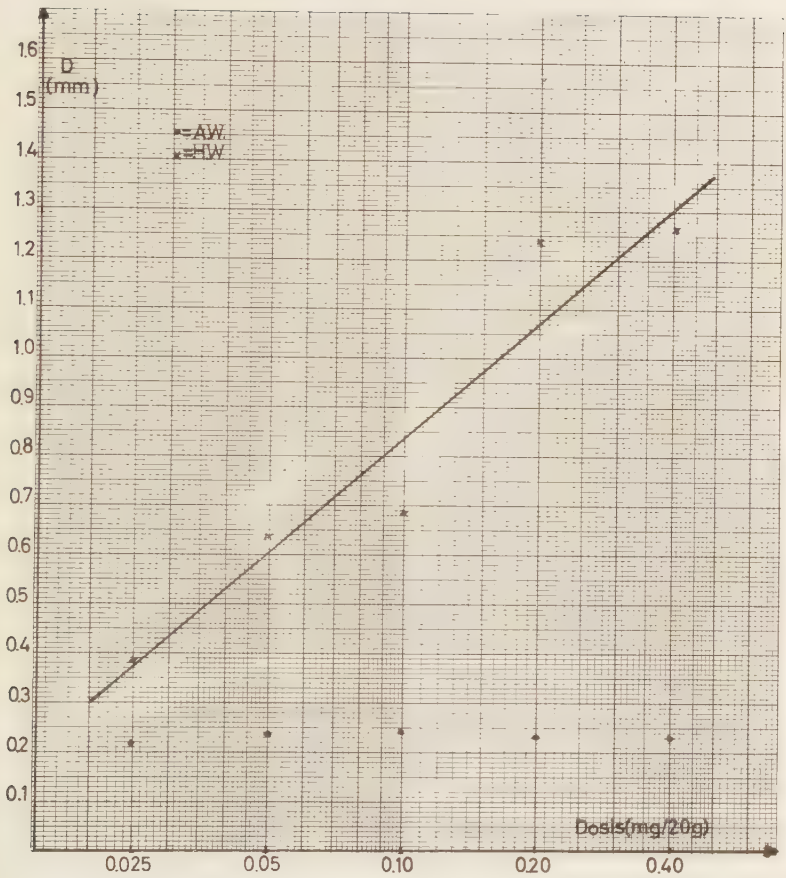


ABB.15

Dosiswirkungskurve von ß-Phenyl-äthyl-amin-HCl,intravenöse Applikation

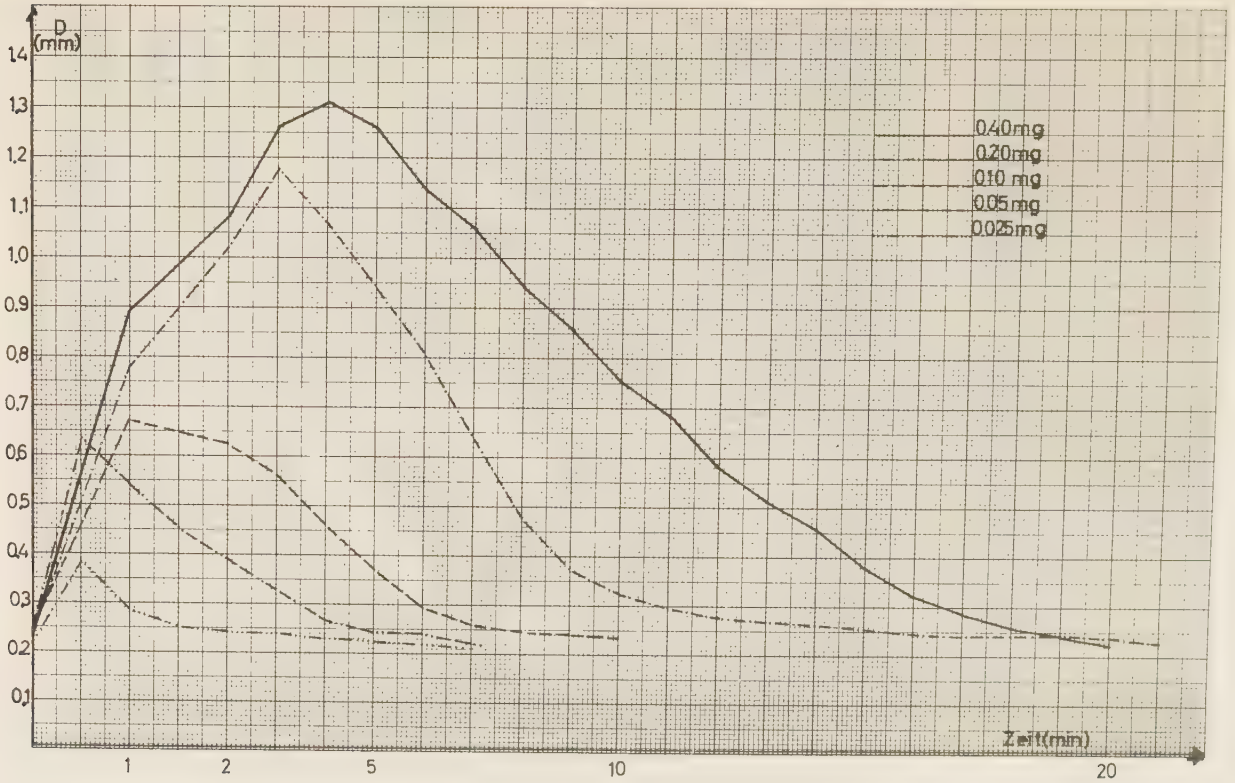


ABB.16 Zeitwirkungskurven von β-Phenyl-äthyl-amin-HCl, intravenöse Applikation

9. SUPRIFEN (Abb. 17 und 18, Tab. 11 und 13):

Um die Suprifenwirkung auf die Mäuseiris zu untersuchen, wurden Dosen von 0,5, 1,0, 2,0 und 2,825 mg/20 g Maus injiziert. Bei den Dosen 0,5, 1,0 und 2,0 mg/20 g konnten Höchstwerte von 0,444, 0,6 bzw. 0,725 mm beobachtet werden. Die Dosis 2,825 mg/20 g bewirkte eine Pupillenerweiterung von 1,256 mm, die auffällig hoch lag (Abb. 16). Bei der Dosis von 2,0 mg/20 g nahmen manche Tiere gleich nach der Injektion Seitenlage ein, oft krampften sie und zeigten nach rascher Erholung vermehrten Speichelfluß. Diese Symptome waren ausgeprägter bei der Dosis von 2,825 mg/20 g, und die Tiere erholten sich etwa nach 3 - 4 Minuten.

Die Tabelle 11 faßt alle Befunde zusammen.

Dosiswirkungskurve (Abb. 17, Kurve A und B): Die Kurve B, die aus den H.W. aller vier applizierten Dosen berechnet wurde, zeigte eine signifikante Abweichung vom linearen Verlauf ($F_{2,36} = 8,16$, $P = 0,001 - 0,005$). Eine zweite Berechnung der Dosiswirkungskurve (Kurve A) nach Ausschluß der H.W. der Dosis 2,825 mg/20 g zeigte keine signifikante Abweichung (vgl. Tab. 13). Die Kurve A hatte einen Regressionskoeffizienten

$$b \pm s_b = + 0,466 \pm 0,100 \text{ mm/Log (mg/20 g Maus).}$$

Zeitwirkungskurven (Abb. 18): Bei den Dosen 0,5 und 1,0 mg/20 g traten die H.W. nach 4 und 4 1/2, bei 2,0 und 2,825 mg/20 g nach 2 1/2 und 2 Minuten auf. Nach 38, 71, 80 bzw. 91 Minuten wurden die Ausgangswerte wieder erreicht.

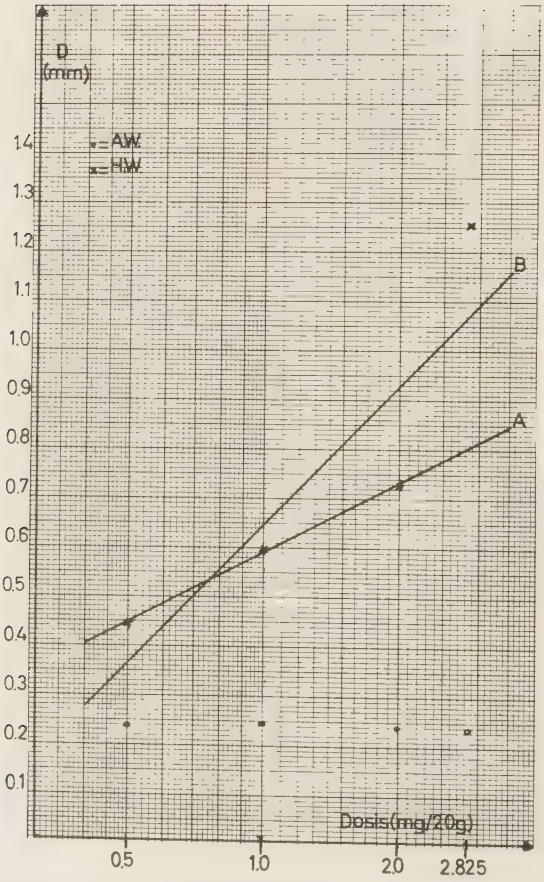


ABB.17 Dosiswirkungskurve von SUPRIFEN-HCl,intravenöse Applikation

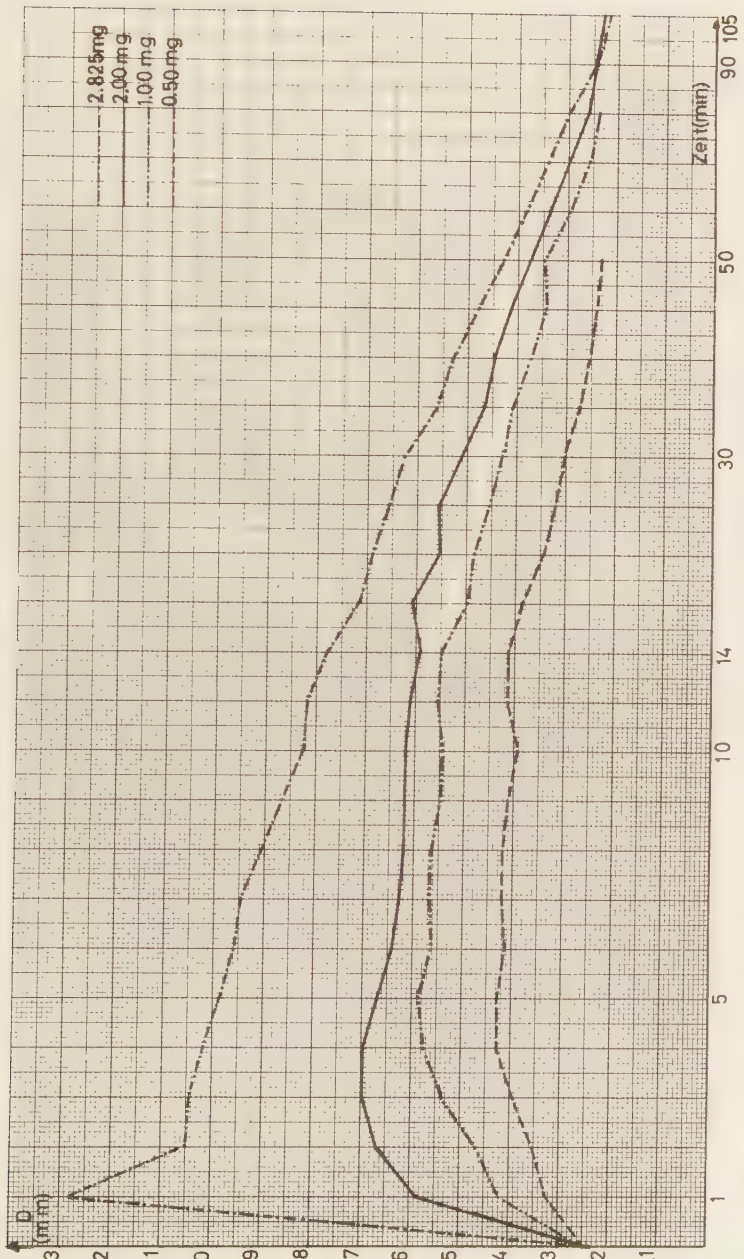


ABB:18 Zeitwirkungskurven von SUPRIFEN-HCl,intravenöse Applikation

Dosis (mg/20g)	0.50	1.00	2.00	2.825
AW (mm)	0.237	0.241	0.237	0.234
HW (mm)	0.444	0.600	0.725	1.256
EW (mm)	0.207	0.359	0.448	1.022
Q	1.873	2.489	3.059	5.367
HW-Eintritt(min/sec)	0' 0"	4'30"	2'30"	2' 0"
WD (min)	38	71	80	91
Letal./10 Tiere	-	-	-	-

Tabelle 11: SUPRIFEN-HCl, intravenöse Applikation

Dosis(mg/20g)	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0
AW (mm)	0.234	0.245	0.253	0.237	0.241
HW (mm)	0.464	0.702	0.795	1.057	1.435
EW (mm)	0.230	0.457	0.542	0.820	1.171
Q	1.982	2.865	3.142	4.459	5.864
HW-Eintritt(min/sec)	1'24"	1' 0"	1' 0"	1' 0"	1'12"
WD (min)	33	33	57	77	126
Letal./10 Tiere	-	-	-	-	5

Tabelle 12: SYMPATOL - tartrat, intravenöse Applikation

10. SYMPATOL (Abb. 19 und 20, Tab. 12 und 13):

Es wurden Dosen von 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 und 4,0 mg/20 g Maus injiziert. Bei den Dosen 0,25, 0,5 und 1,0 mg betrugen die Höchstwerte 0,464, 0,702 bzw. 0,795 mm. Von den 10 Tieren, denen eine Dosis von 4,0 mg appliziert wurde, starben 5. Sie nahmen erst Seitenlage ein und kamen unter Krämpfen ad exitum. Die überlebenden Mäuse erholten sich bald wieder und zeigten eine beschleunigte Atmung; der H.W. betrug 1,435 mm. Bei der Dosis 2,0 mg/20 g wurde eine Pupillenerweiterung von 1,057 mm erreicht. Als Nebenerscheinung wurde für kurze Zeit eine beschleunigte Atmung beobachtet.

Die Befunde sind in der Tabelle 12 zusammengefaßt.

Dosiswirkungskurve (Abb. 19): In der Abbildung 19 sind zwei Kurven (A und B) gezeichnet. Die Kurve A wurde von den Ergebnissen der Tiergruppen, denen die Dosen 0,25, 0,5, 1,0 und 2,0 mg/20 g appliziert wurden, berechnet. Der Regressionskoeffizient betrug

$$b \pm s_b = + 0,622 \pm 0,061 \text{ mm/Log (mg/20 g Maus).}$$

Diese Kurve weicht von dem linearen Verlauf nicht signifikant ab (vgl. Tab. 13). Bei der Berechnung der Kurve B wurden die Ergebnisse der Dosis von 4,0 mg/20 g mit berücksichtigt. Die Prüfung auf Linearität ($F_{3,40} = 4,16$, $P = 0,01 - 0,025$) zeigte eine Abweichung vom linearen Ablauf.

Zeitwirkungskurven (Abb. 20): Alle Kurven erreichten ihr Maximum in der ersten Minute und fielen zwischen der 2. bis 3. Minute je nach Dosis steil ab. Die A.W. wurden mit zunehmenden Dosen nach 33, 33, 57, 77 bzw. 126 Minuten wieder erreicht.

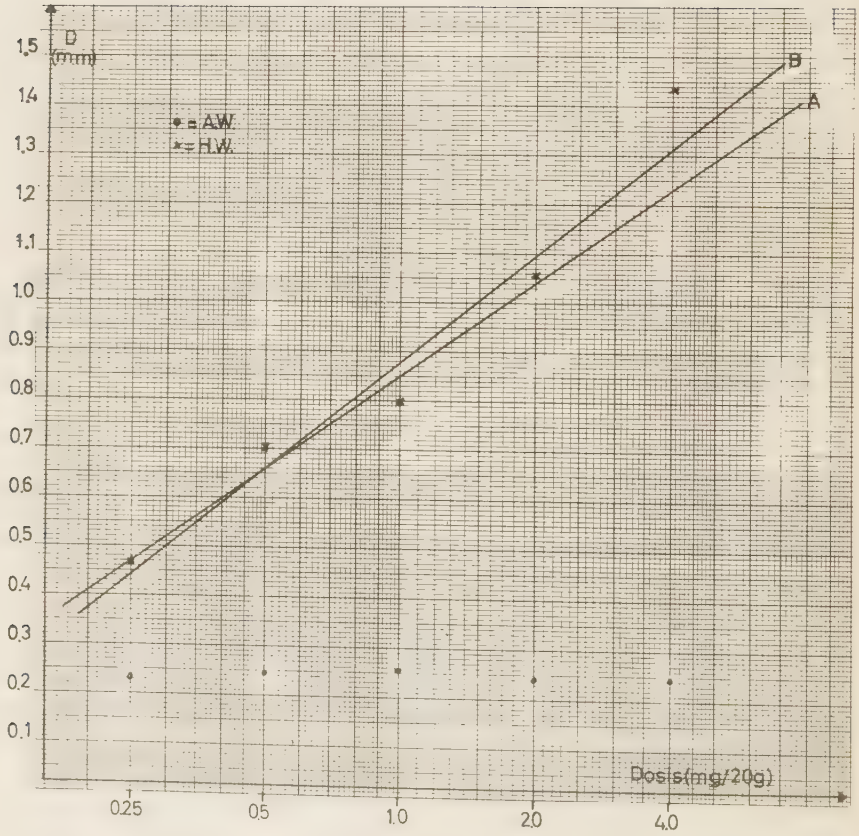


ABB:19 Dosiswirkungskurve von SYMPATOL-tartrat, intravenöse Applikation

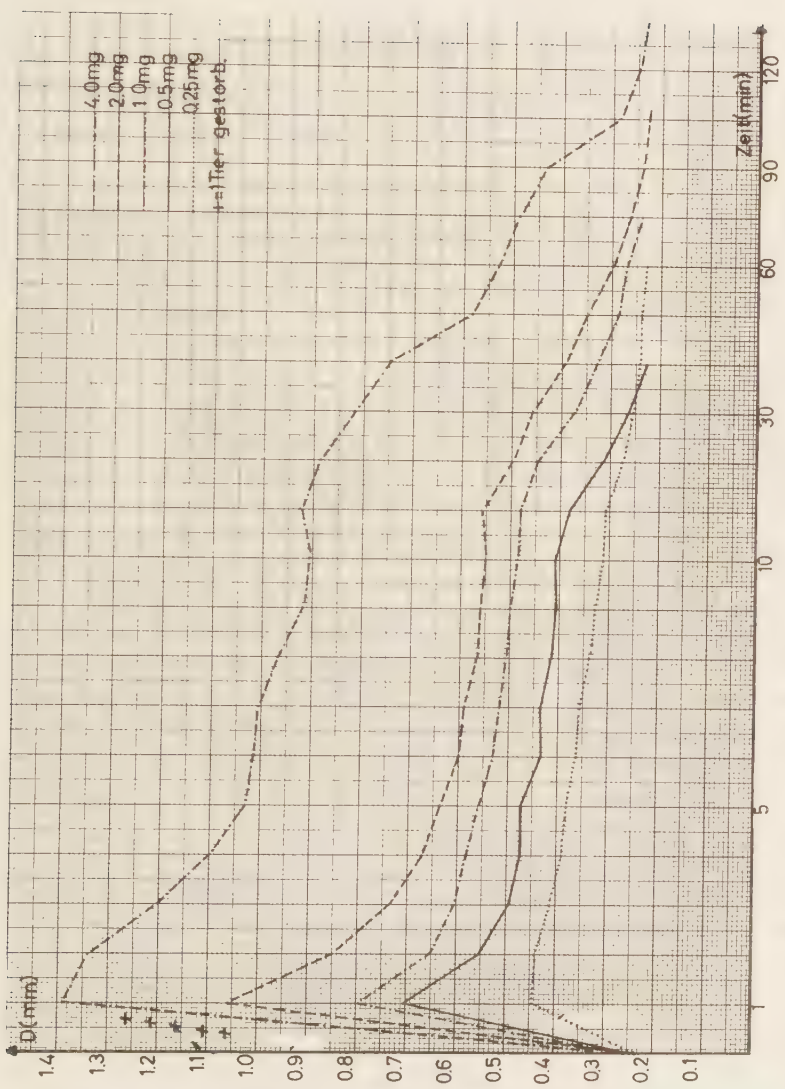


ABB:20 Zeitwirkungskurven von SYMPATOL-tartrat,intravenöse Applikation

SUBSTANZ	Regressionskoeff. $b \pm s_b$ mm/Log. (mg/20g)	Prüfung auf Linearität		Standard-Abweichung um d. Regressionsgrade in mm
EPHEDRIN	$+0,525 \pm 0,086$	$F = \frac{1,64}{3,45}$	P = 0,1-0,25	0,258
CORBASIL	$+0,811 \pm 0,090$	$F = \frac{0,99}{2,33}$	P = 0,25-0,5	0,178
EFFORTIL	$+0,581 \pm 0,136$	$F = \frac{0,04}{2,33}$	P = 0,75-0,90	0,133
ALUPENT	s. Ergebnisse			
DL-ISOPROPYL-NORADRENALIN	s. Ergebnisse			
NOVADRAL	$+0,338 \pm 0,078$	$F = \frac{1,12}{3,39}$	P = 0,25-0,5	0,164
APOPHEDRIN	$+0,951 \pm 0,080$	$F = \frac{1,93}{3,42}$	P = 0,1-0,25	0.224
β-PHENYL-ÄTHYL-AMIN	$+0,779 \pm 0,129$	$F = \frac{1,14}{3,45}$	P = 0,25-0,5	0,386
SUPRIFEN	$+0,466 \pm 0,100$	$F = \frac{0,08}{1,27}$	P = 0,75-0,9	0.135
SYMPATOL	$+0,622 \pm 0,061$	$F = \frac{1,50}{2,36}$	P = 0,1-0,25	0.130

Tabelle 13

III a Beeinflussung der Lungengewichte (Tab. 14)

Alle Tiere, die eine Höchstdosis erhalten hatten, wurden seziert und die Lungengewichte bestimmt, die in der Tabelle 14 aufgeführt sind; die unterstrichenen Werte gehören zu denjenigen Tieren, die gleich nach der Injektion starben.

1) Ephedrin: Bei der höchsten Ephedringabe - 1,6 mg/20 g - bestimmten wir nur die Lungengewichte von den Tieren, die während der Versuche starben. Die Werte lagen zwischen 173 und 212 mg.

2) Corbasil: Die Lungen nach einer Dosis von 0,016 mg/20 g zeigten Gewichte zwischen 296 und 443 mg. Nur ein Tier hatte ein Lungengewicht von 261 mg, das wie zwei weitere Tiere - mit Lungengewichten von 443 und 399 mg - innerhalb der ersten Minuten gestorben war. Die überlebenden Tiere wurden nach 30 Minuten obduziert. Der Durchschnittswert betrug 337 mg.

3) Effortil: Die stärkste Dosis, die hier injiziert wurde, betrug 0,113 mg/20 g Maus. Die drei gleich nach der Applikation gestorbenen Tiere hatten Lungengewichte von 446, 466 und 515 mg. Die überlebenden Mäuse wurden nach 3 Stunden seziert; die Lungengewichte lagen zwischen 232 und 308 mg. Der Durchschnittswert betrug 333 mg.

4) Alupent: Die Tiere bekamen 1,6 mg/20 g Alupent und wurden 30 Minuten nach der Applikation seziert. Die Lungengewichte der gestorbenen Tiere lagen zwischen 183 und 220 mg, die der überlebenden zeigten Gewichte bis 332 mg. Der Durchschnittswert war 243 mg.

5) DL - Isopropylnoradrenalin: Bei der Dosis von 1,6 mg/20 g zeigte nur ein Tier ein Lungengewicht von 288 mg. Die Lungen des gestorbenen Tieres waren 253 mg schwer. Bei den übrigen Tieren bestimmten wir Gewichte zwischen 167 und 230 mg. Der Durchschnittswert war 212 mg. Die überlebenden Tiere wurden nach 1 1/2 Stunden seziert.

6) Novadral: Die nach 30 Minuten sezierten Mäuse bekamen 0,8 mg/20 g Novadral. Vier Tiere hatten die Lungengewichte zwischen 351 und 378 mg. Bei einem Tier wogen die Lungen 500 mg und bei einem weiteren 238 mg. Die vier Tiere, die während der Versuche starben, hatten Lungengewichte von 265, 296, 393 bzw. 493 mg. Der Durchschnittswert war 362 mg.

7) Apophedrin: Die applizierte Dosis betrug 2,0 mg/20 g, und die Tiere wurden nach 2 Stunden seziert. Die Lungengewichte der gestorbenen Tiere waren 242, 323 und 363 mg. Drei Tiere hatten Lungengewichte unter 200 mg, die übrigen 215, 266, 276 und 310 mg. Der Durchschnittswert war 255 mg.

8) β - Phenyläthylamin: Die meisten Tiere hatten Lungengewichte unter 200 mg. Das höchste Gewicht betrug 248 mg; der Durchschnittswert 190 mg. Diese Mäuse bekamen 0,8 mg/20 g β - Phenyläthylamin und wurden eine Stunde nach Applikation seziert.

9) Suprifen: Nach einer Applikation von 2,825/20 g lagen die Lungengewichte zwischen 250 und 326 mg; nur ein Tier hatte 208 mg. Alle Tiere wurden nach zweistündiger Suprifenwirkung getötet und die Lungengewichte bestimmt. Der Durchschnittswert war 273 mg.

10) Sympatol: Bei einer Dosis von 4,0 mg/20 g und nach dreistündiger Sympatolwirkung zeigten die Lungen folgende Gewichte: Vier Tiere hatten Lungen, die leichter als 200 mg waren, und nur zwei lagen knapp über 300 mg. Der Durchschnittswert betrug 226 mg.

SUBSTANZ	Dosis(mg/20g)	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Durchschn.-Wert
EPHEDRIN	1.6					193		212	190	173		
CORBASIL	0.016	309	336	296	443	343	346	399	324	313	261	337
EFFORTIL	0.113	466	308	285	262	515	242	282	446	292	232	333
ALUPENT	1.6	238	332	313	220	257	214	183	157	323	200	243
DL-ISOPROPYL-NORADRENALIN	1.6	201	253	288	185	171	191	230	229	167	201	212
NOVADRAL	0.8	393	351	493	378	351	361	500	296	265	238	362
APOPHEDRIN	2.0	196	310	183	323	215	242	175	266	363	276	255
β-PHENYL-ÄTHYL-AMIN	0.8	145	157	155	195	208	225	248	208	193	167	190
SUPRIFEN	2.825	298	266	322	257	208	311	251	263	253	303	273
SYMPATOL	4.0	199	309	313	217	250	170	225	160	232	184	226

Lungengewichte von 26 unbehandelten Mäusen

Körpergewichte	Mittleres Körpergewicht	Lungengewichte	Mittleres Lungengewicht
23,3-31 g	27,8 g	147-240 mg	185 mg

Tabelle 14: Lungengewichte in mg; die unterstrichenen Werte gehören zu denjenigen Tieren, die gleich nach der Injektion starben.

IV. ERÖRTERUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Apophedrin bewirkte die größte Pupillenerweiterung aller hier untersuchten Sympathicomimetica nach intravenöser Anwendung hoch wirksamer, jedoch noch nicht toxischer Dosen. Nach den Untersuchungen von Härle (5) rief die subcutane Applikation gerade noch nicht toxisch wirkender Dosen von Apophedrin eine noch größere Mydriasis hervor. Apophedrin zeigte von allen intravenös verabreichten Sympathicomimetica den steilsten Anstieg der Dosiswirkungskurve. Apophedrin sowie Sympatol zeigten konjunktival in den hohen Konzentrationen von 3 % bzw. 9 % eine deutlich geringere Mydriasis als bei intravenöser und subcutaner Applikation (vgl. Tab. 15). Die Salze dieser beiden Sympathicomimetica haben im Vergleich zu den anderen Aminen ein größeres Molekulargewicht (vgl. Tab. 16). Es ist wahrscheinlich, daß die schwache konjunktivale Wirkung von Apophedrin und Sympatol die Folge einer erschwerten Permeation dieser Stoffe zum Wirkungsort ist.

Sehr deutlich mydriatisch wirkte auch Ephedrin. Im toxischen Bereich - 1,6 mg/20 g Maus - wurde eine auffallend große Pupillenerweiterung beobachtet (Abb. 1). Dieser Wert weicht signifikant vom linearen Ablauf der Dosiswirkungskurve ab (vgl. Ergebnisse von Ephedrin). Die gleiche Beobachtung wurde bei Suprifen (Abb. 17), Sympatol (Abb. 19), Alupent (Abb. 7) und DL-Isopropylnoradrenalin (Abb. 9) gemacht. In diesen Befunden zeigte es sich, daß große toxische Dosen dieser 5 Sympathicomimetica die Pupillen wahrscheinlich nicht nur peripher, sondern darüber hinaus vermutlich auch durch zentrale Beeinflussung erweiterten [+]. Ephedrin zeigte von allen untersuchten Pharmaka die längste Wirkung bis der Ausgangswert wieder erreicht wurde.

Corbasil, dessen Dosiswirkungskurve nach Apophedrin den zweitgrößten Regressionskoeffizienten hatte, erreichte den H.W. am schnellsten nach 30 Sekunden allen Dosen und zeigte die kürzeste Wirkungsdauer.

Bei Effortil war die Dosiswirkungskurve steiler als bei Novadral, Suprifen und Ephedrin (vgl Tab. 13) und flacher als bei den anderen untersuchten Pharmaka,

---

+) Aus technischen Gründen konnten die durch zentrale Beeinflussung aufgetretenen Nebenerscheinungen (Erregung, Krämpfe usw.) nicht genau verfolgt werden.

außer Alupent und DL-Isopropylnoradrenalin bei denen man keine Dosiswirkungskurve berechnen konnte (vgl. Ergebnisse von Alupent und DL-Isopropylnoradrenalin). Härle (5)fand bei konjunktivaler und subcutaner Anwendung von Alupent und Aludrin (= Isopropylnoradrenalin) ebenfalls keine wesentliche Wirkung auf die Mäuseiris. Es wurde beobachtet, daß Alupent in nicht toxischen Dosen intravenös injiziert keinen mydriatischen Effekt zeigte. Die Pupillen erweiterten sich gering bei DL-Isopropylnoradrenalin (Tab. 7). Nur toxische Dosen dieser beiden Sympathicomimetica machten eine merkbare Mydriasis. Diese zwei Substanzen haben eine Isopropylgruppe am N-Atom gemeinsam (vgl. Tab. 1).

Die konjunktivale Anwendung von Novadral wirkte stärker mydriatisch als die intravenöse oder subcutane. Intravenös angewendetes Novadral zeigte die flachste Dosiswirkungskurve (Tab. 13), d.h. die Pupille wurde mit Steigerung der Dosis nicht größer.

β-Phenyläthylamin zeigte bei höheren Dosen - 0,2 und 0,4 mg/20 g Maus - nach Apophedrin die zweitstärkste Mydriasis (Abb. 15). Die H.W. traten mit steigenden Dosen immer später auf.

Suprifen erreichte bei nicht toxischen Dosen etwa den gleichen mydriatischen Effekt wie Novadral. In der uns zugänglichen Literatur fanden sich keine Angaben über die Wirkung von β-Phenyläthylamin und Suprifen auf die Mäuseiris nach konjunktivaler oder subcutaner Applikation.

Sympatol erweiterte die Pupille deutlich nach intravenöser Injektion, unwesentlich bei konjunktivaler Anwendung (Tab. 15). Die im Durchschnitt nach der toxischen Sympatoldosis von 4,0 mg/20 g Maus erreichten Höchstwerte wichen, wie erwähnt, bei Ephedrin und Suprifen vom linearen Verlauf der Dosiswirkungskurve nach oben ab, offenbar durch zentrale Beeinflussung.

Jona (9) applizierte beim Menschen intravenös "große, an der toxischen Grenze liegende" Dosen von Sympatol und fand unbedeutende Änderungen des Pupillendurchmessers. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Ergebnissen an der Mäusepupille und könnte am ehesten auf eventuelle strukturelle und funktionelle Unterschiede zwischen Menschen- und Mäuseiris zurückgeführt werden. Daß solche Unterschiede möglich sind, hat Hess (8) mit Hilfe physiologischer und pharmakologischer Untersuchungen an der Iris-Muskulatur von Schwein, Rind, Kaninchen und Katze gezeigt.

Die Bestimmung der Dosen, die einen Effektivwert von 0,4 mm erreichten, zeigte, daß man bei Corbasil die geringste Menge - 0,005 mg/20 g - benötigt; Corbasil wirkte 11mal schwächer als Adrenalin. Um den gleichen E.W. zu erreichen, benötigt man beim Suprifen die größte Dosis von allen untersuchten Stoffen: 1,25 mg/20 g Maus. Diese Dosis ist 2871 mal größer als die von Adrenalin. Die Dosen (in µMol) der anderen Pharmaka lagen mit kleineren oder größeren Abständen zwischen Corbasil und Suprifen in der Reihenfolge: Corbasil, Novadral, Effortil, β-Phenyläthylamin, Ephedrin, Apophedrin, Sympatol und Suprifen (Tab. 16).
Die Umrechnung aller Dosen in µMol zeigte keine Beziehung zwischen Wirkung und Molekülzahl, d.h. eine bestimmte Mydriasis wurde nicht von allen Stoffen durch die gleiche Molekülanzahl erreicht.

Härle (5) sah nach subcutaner Anwendung von toxischen Corbasil- und Novadraldosen Lungenödem mit blutig-serösem Schaum vor der Schnauze und Zunahme der Lungengewichte. Auch wir beobachteten Lungenödem nach toxischen Corbasil-, Novadral- und außerdem nach hohen Effortildosen, mit blutig-serösem Schaum vor der Schnauze und mit Lungengewichten von durchschnittlich 337 mg, 362 mg bzw. 333 mg. Die Lungengewichte bei 26 unbehandelten Mäusen von einem Körpergewicht von 23,3 -31g lagen zwischen 147 und 240 mg; das mittlere Lungengewicht betrug 185 mg (vgl. Tab. 14). Bekannt ist auch die Lungenödembildung durch hohe Adrenalin- und Sympatoldosen (Bariéty und Kohler(1), Heim und Bänder (6), Riechert (13), Stone und Loew (15)).

Aus der Tabelle 14 ist ersichtlich, daß alle Sympathicomimetica außer Ephedrin +) und β-Phenyläthylamin eine Zunahme der Lungengewichte bewirkten, die jedoch nicht so deutlich wie nach Corbasil-, Novadral- und Effortil-Verabreichung war. Ob hier auch ein geringes Lungenödem oder eine Hyperämie die Ursache der Lungengewichtszunahme war, blieb unentschieden, da nach Anwendung toxischer Dosen dieser Stoffe kein seröser oder blutig-seröser Schaum vor den Mäuseschnauzen beobachtet wurde. Hein und Bänder (6) stellten histologisch nach Anwendung geeigneter Dosen von Adrenalin und Sympatol ein ausgedehntes Lungenödem fest; Ephedrin, Veritol und Pervitin verursachten starke Verquellung der Alveolarsepten, wobei die Alveolarräume meist frei von Transsudation und Erythrozyten blieben. In diesem Zusammenhang ist die Feststellung von Riechert (13) möglicherweise von Bedeutung, daß bei der Entstehung des toxischen Lungenödems neben den hämodynamischen Faktoren eine vom Sympathicus gesteuerte Permeabilitätsstörung der Lungencapillaren beteiligt sein kann.

+) Da die nach der Dosis von 1,6 mg/20 g Maus überlebenden Tiere nicht obduziert wurden, kann über die Ephedrinwirkung auf die Lungengewichte keine Aussage gemacht werden.

SUBSTANZ	konjunctivale Applikation				subcutane Applikation				intravenöse Applikation			
	EW(mm)	Konz. %	HW-Eintritt(min)	WD(min)	EW(mm)	Dosis in mg/20g	HW-Eintritt(min)	WD(min)	EW(mm)	Dosis in mg/20 g	HW-Eintritt(min/sec)	WD(min)
EPHEDRIN	0.865	5	10	90	1.120	3.0	55	360	0.838	0.80	3'18"	254
CORBASIL	0.620	5	6	180	0.620	0.3	20	180	0.587	0.008	0'30"	7
EFFORTIL	0.590	5	4	180	0.350	3.0	10	150	0.402	0.08	0'48"	54
NOVADRAL	0.650	9	4	120	0.440	0.5	10	120	0.443	0.04	1' 6"	14
APOPHEDRIN	0.390	3	8	60	1.010	9.0	15	360	0.952	1.00	3'12"	125
SYMPATOL	0.170	9	4	30	0.650	15.0	15	100	0.820	2.00	1' 0"	77

Tabelle 15

Vergleich der Ergebnisse bei intravenöser, subkutaner und konjuktivaler Applikation verschiedener Sympathikomimetika unter Einbezug der Befunde von HEINE (7) und HÄRLE (5).

E.W. = Effektivwert, bewirkt durch höchstwirksame, noch nicht tödliche Dosen.

SUBSTANZ	Molek.Gewicht	mg	µMol	F_w
EPHEDRIN	201.703	0.088	0.436	218
CORBASIL	219.676	0.005	0.023	11
EFFORTIL	217.703	0.074	0.340	170
NOVADRAL	189.649	0.043	0.227	113
APOPHEDRIN	372.450	0.195	0.524	262
β-PHENYL-ÄTHYLAMIN	157.649	0.054	0.343	171
SUPRIFEN	217.703	1.250	5.742	2871
SYMPATOL	484.514	0.470	0.970	485
ADRENALIN	219.676	0.00044	0.002	1

Tabelle 16

Aufstellung der Sympathikomimetika-Dosen in mg und µMol, welche einen E.W. von 0.4 mm bewirkten.

$$Fw = \frac{\mu\text{Mol d. Sympathikomimetik}}{\mu\text{Mol d. Adrenalins}}$$

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Eine Pupillenerweiterung um 0,4 mm wurde bewirkt durch intravenöse Gaben von 0,023 µMol Corbasil, 0,227 µMol Novadral, 0,340 µMol Effortil, 0,343 µMol β-Phenyläthylamin, 0,436 µMol Ephedrin, 0,524 µMol Apophedrin, 0,970 µMol Sympatol und 5,742 µMol Suprifen.

2. Alupent verursachte kaum, DL-Isopropylnoradrenalin nur einen geringen mydriatischen Effekt.

3. Die Regressionskoeffizienten $b \pm s_b$ der Dosiswirkungskurven betrugen für: Apophedrin +0,951±0,08, Corbasil +0,811±0,09, β-Phenyläthylamin +0,779±0,129, Sympatol +0,622±0,061, Effortil +0,581±0,136, Ephedrin +0,525±0,086, Suprifen +0,466±0,10 und Novadral +0,338±0,078 mm/Log (mg/20 g Maus).

4. Zeitwirkungskurven zeigten den unterschiedlichen Verlauf der mydriatischen Wirkungen der geprüften Substanzen.

5. Die Dosiswirkungskurven von Corbasil, Effortil, Novadral, Apophedrin und β-Phenyläthylamin zeigten einen linearen Verlauf für alle geprüften Dosenbereiche. Toxische Dosen von Ephedrin, Suprifen, Sympatol, Alupent und DL-Isopropylnoradrenalin bewirkten mydriatische Höchstwerte, welche vom linearen Ablauf der jeweiligen Dosiswirkungskurven abwichen.

6. Nur intravenöse Applikation von Sympatol bewirkte einen größeren mydriatischen Effekt als die konjunktivale oder subcutane Anwendung dieser Substanz; die intravenöse Anwendung aller anderen Stoffe verursachte eine schwächere Mydriasis als nach konjunktivaler oder subcutaner Verabreichung. (Tab. 15).

7. Toxische Dosen von Corbasil, Novadral und Effortil verursachten Lungenödem. Die übrigen untersuchten Sympathicomimetica zeigten unterschiedlich geringe Zunahmen der Lungengewichte.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bariéty, M. et Kohler, D.

Action des barbituriques dans l'oedème pulmonaire aigu expérimental du lapin.

C.r.Soc.Biol. (Paris) 145, 182-183 (1951)

2. Fleckenstein, A. und Bass, H.

Zum Mechanismus der Wirkungsverstärkung und Wirkungsabschwächung sympathicomimetischer Amine durch Cocain und andere Pharmaka.
I. Mitteilung: Die Sensibilisierung der Katzen-Nickhaut für Sympathicomimetica der Brenzkatechin-Reihe.

Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 220, 143-156 (1953)

3. Fleckenstein, A. und Stöckle, D.

Zum Mechanismus der Wirkungsverstärkung und Wirkungsabschwächung sympathicomimetischer Amine durch Cocain und andere Pharmaka.
II. Mitteilung: Die Hemmung der Neuro-Sympathicomimetica durch Cocain.

Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 224, 401-415 (1955)

4. Freundt, K.J.

Persönliche Mitteilung.

5. Härle, F.

Untersuchungen über die Wirkung von Corbasil, Aludrin, Alupent, Sympatol, Effortil, Novadral, Apophedrin und Dilatol auf die Iris der weißen Maus nach konjunktivaler und subcutaner Applikation.

Inaugural-Dissertation Med. Fakultät Tübingen (1962)

6. Heim, F.u. Bänder, A.

Über die Beeinflussung hoher Adrenalindosen durch Sympatol, Ephedrin, Veritol und Pervitin.

Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 211, 287-291 (1950)

7. Heine, W.

Untersuchungen über die Wirkung der Sympathicomimetica Noradrenalin, Ephedrin, Veritol, Tyramin und Cocain an der Iris der weißen Maus nach konjunktivaler und subcutaner Applikation.

Inaugural-Dissertation Med. Fakultät Tübingen (1963)

8. Hess, W.R.

Vergleichende physiologische und pharmakologische Untersuchungen der Iris-Muskulatur.

Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 219, 285-290 (1953)

9. Jona, S.

Richerche sull'azione di alcune sostanze adrenalinosimili (Simpamina, Simpatol, Veritol) sull'occio umano normale.

Riv. otol. ecc. 18, 312-334 (1941)

Ref.: Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie 130, 322 (1942)

10. Pulewka, P.

Das Auge der weißen Maus als pharmakologisches Testobjekt.
I. Mitteilung: Eine Methode zur quantitativen Bestimmung kleinster Mengen Atropin und anderer Mydriatica.

Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 168, 307-318 (1932)

11. Pulewka, P.

Über die Wertbestimmung von Heilmitteln, welche atropinähnliche Stoffe enthalten. (zugleich II. Mitteilung über das Auge der weißen Maus als pharmakologisches Testobjekt).

Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 180, 119-134 (1936)

12. Pulewka, P., Freundt, K.J. und Kaufmann, J.

In Vorbereitung.

13. Riechert, W.

Genese und Behandlung des toxischen Lungenödems.

Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 212, 321-330 (1951)

14. Schnedermann, G.

Untersuchungen über die Wirkung von Adrenalin an der Iris der weißen Maus im Vergleich und/oder in Kombination mit Noradrenalin, Cocain, Atropin, Yohimbin, Raubasin und Priscol.

Inaugural-Dissertation in Vorbereitung

15. Stone, C.A. and Loew, E.R.

Effect of various drugs on epinephrine-induced pulmonary edema in rabbits.

Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 71, 122-126 (1949)

16. Weber, E.

Grundriß der biologischen Statistik.

4. Aufl., Gustav Fischer Verlag, Jena (1961)

Herrn Professor Dr. P. Pulewka sage ich meinen aufrichtigen Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas und seine stets gewährte Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Herrn Dr. K.J. Freundt danke ich für seine zahlreichen Ratschläge,

Herrn Dr. D. Winne (Pharmak. Institut d. Univ. Tübingen) für seine wertvolle Beratung bei der biometrischen Auswertung der Ergebnisse und

Fräulein B. Klumpp für die technische Assistenz bei den intravenösen Injektionen.

Lebenslauf

Am 5. Juli 1935 wurde ich, Panayotis Davaris , in Paeania bei Athen als Sohn des Stavros Davaris und der Georgia Davaris geb. Papakonstantinou geboren.

Nach dem Elementarunterricht und drei Jahren Gymnasium in meinem Geburtsort, besuchte ich weiter das Gymnasium in Koropi, wo ich im Juli 1953 das Abitur bestand.

Vom Wintersemester 1954/55 bis zum Wintersemester 1958/59 einschließlich war ich an der medizinischen Fakultät der Universität Graz immatrikuliert, wo ich am 15. Oktober 1958 das erste Rigorosum ablegte.

Vom Sommersemester 1959 an studierte ich in Tübingen und legte hier im Juni 1962 das medizinische Staatsexamen ab.

Anschließend war ich auf der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Weingarten als Medizinalassistent tätig. Seit 1. Januar 1963 arbeite ich am Institut für Toxikologie der Universität Tübingen.